

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039043**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.25

(21) Номер заявки
201791927

(22) Дата подачи заявки
2016.04.22

(51) Int. Cl. *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

**(54) ПИРАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ
ДАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(31) 62/151,274

(32) 2015.04.22

(33) US

(43) 2018.05.31

(86) PCT/US2016/028957

(87) WO 2016/172560 2016.10.27

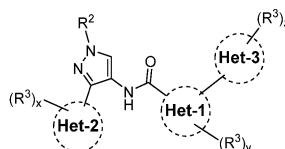
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РАЙДЖЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Келли Райан, Ли Хуэй, Хекродт
Тило, Чэнь Янь, Макмартри Даррен,
Тсо Кин, Тэйлор Ванесса, Сингх
Раджиндер, Йен Роуз, Маунг Джек
(US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2014058691
WO-A1-2011043371
EP-A1-2674423

(57) Раскрытые варианты осуществления относятся к новым ингибиторам киназ, ассоциированных с рецептором интерлейкина (IRAK), имеющим формулу



или их фармацевтически приемлемым солям и композициям, содержащим такие ингибиторы. Также раскрыты способы применения указанных соединений и композиций. Раскрытые соединения и/или композиции можно применять для лечения или предупреждения заболевания или состояния, ассоциированного с IRAK.

B1**039043****039043****B1**

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет по более ранней дате подачи предварительной заявки на патент США № 62/151274, поданной 22 апреля 2015 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

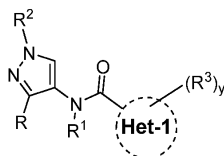
Настоящее изобретение относится к пиразольным соединениям и вариантам осуществления способа получения и применения соединений, таким как ингибирование киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина (IRAK), и лечение заболеваний и состояний, связанных с IRAK.

Предпосылки создания изобретения

Киназы, ассоциированные с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), являются важными медиаторами в процессах передачи сигналов, таких как процессы передачи сигналов от толл-подобных рецепторов (TLR) и рецептора интерлейкина-1 (IL-1R). IRAK были вовлечены в модулирование сигнальных путей, которые контролируют воспаление, апоптоз и клеточную дифференцировку. Четыре гена IRAK были идентифицированы в геноме человека (IRAK1, IRAK2, IRAK3 и IRAK4), и исследования показали их явную и незаменимую биологическую роль. Было показано, что IRAK1 и IRAK4 обладают киназной активностью.

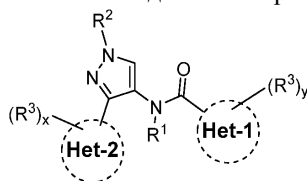
Краткое описание изобретения

В данном документе раскрыты пиразольные соединения и композиции, содержащие такие соединения, которые пригодны, *inter alia*, в качестве ингибиторов киназы, таких как ингибиторы IRAK. Определенные раскрытые варианты осуществления относятся к пиразольным соединениям, характеризующимся формулой



или их соли, сольвату, N-оксиду или пролекарству, где R представляет собой алифатическую группу, гетероалифатическую группу, гетероарил, арил, галоген, амид или CN; R¹ представляет собой H, алифатическую группу или гетероалифатическую группу; или R и R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо; R² представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, гетероциклоалифатическую группу, арил, амид, гетероцикл или арилифатическую группу; каждый R³ независимо представляет собой H, алифатическую группу, галоген, гетероалифатическую группу, -O-алифатическую группу, гетероцикл, арил, арилифатическую группу, -O-гетероцикл, гидроксил, нитро, циано, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, ацил, амид, амина, сульфонил, сульфонамид, сульфанил, сульфинил, галогеналкил, алкилфосфат или алкилфосфонат; y составляет от 1 до числа возможных заместителей в конкретной рассматриваемой системе; и Het-1 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой алкил, амид, гетероарил или CN.

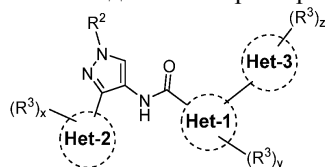
В определенных вариантах осуществления соединение характеризуется формулой



где x составляет от 1 до числа возможных заместителей в конкретной рассматриваемой системе, и Het-2 представляет собой гетероарил.

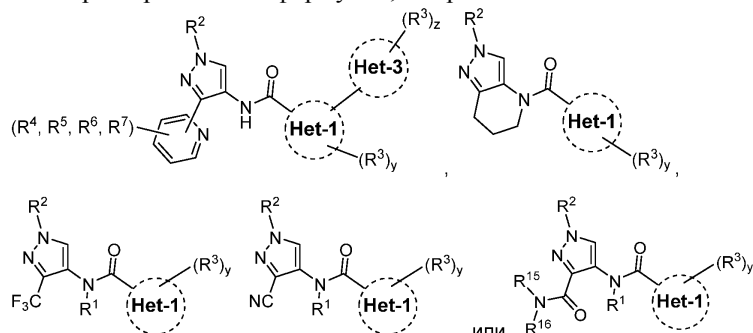
В некоторых вариантах осуществления каждый из Het-1 и Het-2, если присутствует, независимо представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, и может быть выбран из фурана, тиафена, пиразола, пиррола, имидазола, оксазола, тиазола, изоксазола, изотиазола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, 1,3,4-триазола, 1,2,3-оксадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,2,5-оксадиазола, 1,2,3-тиадиазола, 1,2,4-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,5-тиадиазола, тетразола, пиримидина, пиридина, 1,2,3-триазины, 1,2,4-триазины, 1,3,5-триазины, пиазина или пиридазина. В конкретных вариантах осуществления Het-1 представляет собой фуран, тиазол или оксазол. В других вариантах осуществления Het-2 представляет собой пиридин, пиримидин, пиазин, оксадиазол или тиазол.

В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется формулой

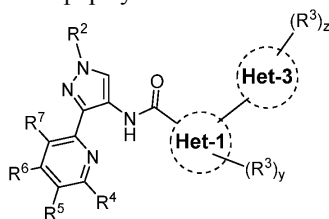


где Het-3 представляет собой гетероцикл, z составляет от 1 до числа возможных заместителей в конкретной рассматриваемой системе. Het-3 может представлять собой 5- или 6-членный гетероарил, и в некоторых вариантах осуществления Het-3 выбран из фурана, тиафена, пиразола, пиррола, имидазола, оксазола, тиазола, изоксазола, изотиазола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, 1,3,4-триазола, 1,2,3-оксадиазола, 1,2,4-оксадиазола, 1,3,4-оксадиазола, 1,2,5-оксадиазола, 1,2,3-тиадиазола, 1,2,4-тиадиазола, 1,3,4-тиадиазола, 1,2,5-тиадиазола или тетразола. В конкретных вариантах осуществления Het-3 представляет собой пиразол.

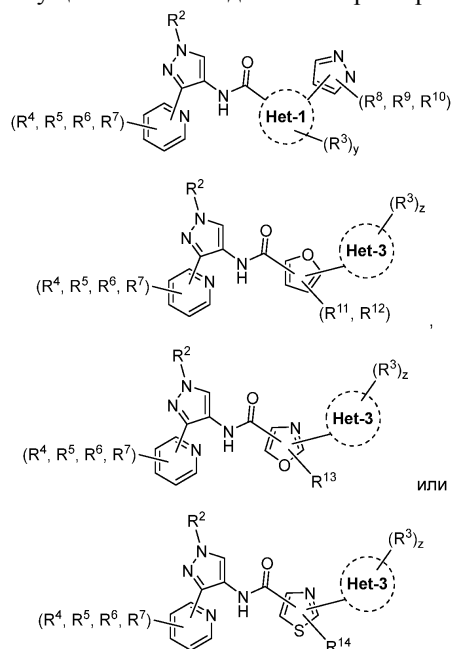
Соединение может характеризоваться формулой, выбранной из



Применительно к данным формулам, каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, алкокси, гетероциклил, арил, арилатическую группу, -O-гетероциклил, гидроксил, галогеналкил, галоген, нитро, циано, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, ацил, амид, amino, сульфонил, сульфонамид, сульфанил или сулфинил. В некоторых примерах соединение характеризуется формулой

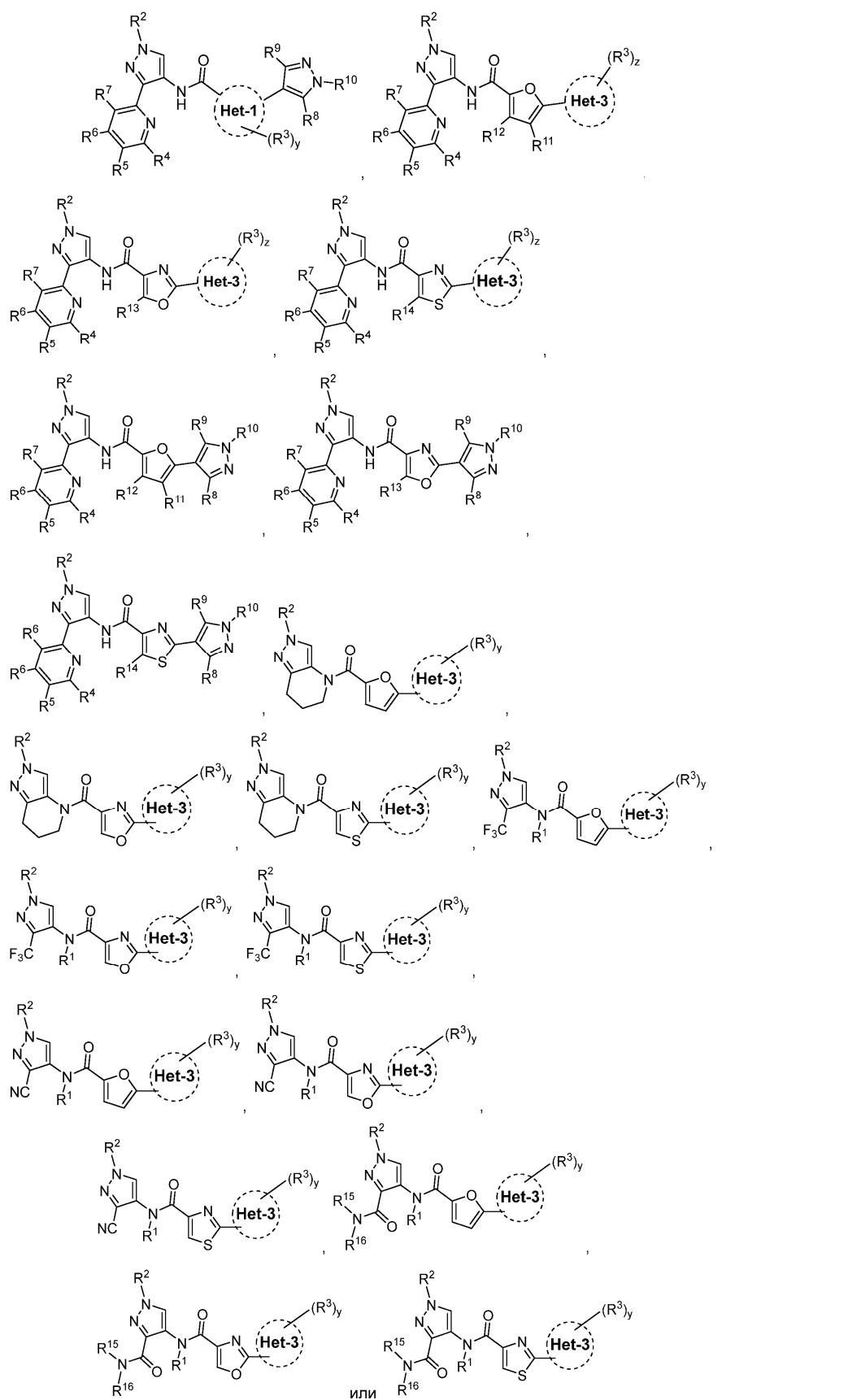


В определенных вариантах осуществления соединения характеризуется формулой, выбранной из:

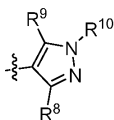


Применительно к данным формулам, каждый из R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, -O-алифатическую группу, арилатическую группу, гетероциклил, сульфонил, нитро, OH, галоген, галогеналкил, сложный эфир карбоновой кислоты, циано, ацил, amino, алкилфосфат или алкилфосфонат, и каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, гетероциклил, сульфонил, нитро, сложный эфир карбоновой кислоты, циано или amino.

В конкретных вариантах осуществления соединения характеризуется формулой, выбранной из:



где Het-3 представляет собой гетероарил, и в некоторых вариантах осуществления



представляет собой

В конкретных вариантах осуществления вышеприведенных формул каждый из R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой H или алкил, и R^{10} представляет собой H, алкил, сложный эфир карбоновой кислоты, ацил, алкилфосфат, алкилфосфонат, гетероциклоалкил или аралкил.

В любой из вышеприведенных формул каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо может представлять собой H, галоген, галогеналкил, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, алкокси, гетероцикл или -O-гетероцикл. В определенных примерах R^5 представляет собой H, галоген, галогеналкил, алкокси, -O-гетероцикл или гетероцикл, и в конкретных примерах R^5 представляет собой H, F, CF_3 , метокси, морфолин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, $-O-CH_2C(CH_3)_2OH$ или -O-(оксетан-3-ил). В определенных примерах каждый из R^4 , R^6 и R^7 независимо представляет собой H, CF_3 , F.

R^2 может представлять собой H, амид, алкил, в частности низший алкил, циклоалкил, гетероалифатическую группу, гетероалицикл или галогеналкил, и/или может предусматривать циклобутил, азетидинил, морфолинил, 4-метилпиперазинил, оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой H, метил, диформетил, трифторэтил, изопропил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетанил, N-трет-бутилоксикарбонилазетидин-3-ил, 3-метилоксициклобутил, 3-бензилоксициклобутил, 3-этилоксициклобутил, 3-изопропилциклобутил, 3-гидроксициклобутил, 4-этоксиклогексил, 4-гидроксицилогексил, 4-((2,2-дифторэтил)амино)-цилогексил, 3-этилоксициклопентил или 3-гидроксициклопентил.

И в некоторых примерах R^{10} представляет собой H, алкил, сложный эфир карбоновой кислоты, ацил, алкилфосфат, алкилфосфонат или аралкил. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой R^a , $-(CR^aR^a)_m-O-R^a$, $-(CH_2)_m-O-R^a$, $-(CR^aR^a)_m-O-(CR^aR^a)_m-O-R^a$ или $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-O-R^a$; каждый m независимо равняется 1, 2 или 3; R^2 представляет собой R^a , R^b , R^a , замещенный 1, 2 или 3 R^b , R^a , замещенный R^b и R^c , R^a , замещенный R^c , $-(CR^aR^a)_n-R^a$, $-(CH_2)_n-R^a$, $-(CR^aR^a)_n-R^b$ или $-(CH_2)_n-R^b$; каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой R^a , R^b , R^a , замещенный R^c , $-OR^a$, $-O-(CR^aR^a)_p-R^b$; R^{10} представляет собой R^a , R^b , R^a , замещенный $-OP(O)(R^f)_2$, R^a , замещенный 1, 2 или 3 R^b , R^a , замещенный R^c , R^a , замещенный $-P(O)(R^f)_2$, аралкил, $-(CR^aR^a)_n-R^a$, $-(CH_2)_n-R^a$ или $-C(O)C(R^a)2NR^aR^b$; n равняется 1, 2 или 3; R^a в каждом случае независимо представляет собой H, D, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкенил или C_{3-6} гетероалицикл; R^b в каждом случае независимо представляет собой $-OH$, $-CF_3$, $-OR^c$, $-NR^dR^d$, $-C(O)OH$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^dR^d$ или галоген; R^c в каждом случае независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} гетероалицикл, аралкил, C_{1-6} алкил, замещенный 1, 2 или 3 R^c , C_{3-6} циклоалкил, замещенный 1, 2 или 3 R^c , или C_{3-6} гетероалицикл, замещенный 1, 2 или 3 R^c ; R^d в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^c , C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^c , или две группы R^d вместе со связанным с ними атомом азота образуют C_{3-6} гетероалициклильный фрагмент, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, такой как морфолинил, пиперидинил, N-метилпиперидинил или пирролидинил; R^c в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} гетероалицикл, C_{1-6} алкил-OH, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$ или -O-аралкил; R^f в каждом случае независимо представляет собой $-OR^a$, $-O^+M^+$ или $-O^+[M^{2+}]_{0.5}$; каждый M^+ независимо представляет собой ион щелочного металла или ион аммония; и M^{2+} представляет собой ион щелочноземельного металла.

В конкретных вариантах осуществления R^2 представляет собой $CH_3OCH_2CH_2-$, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $CH_3CH_2OCH_2CH_2-$, метил, 4-пиранил, F, CF_3 или H, R^3 представляет собой H, и/или каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой H, F, или CF_3 .

В любом из вышеприведенных вариантов осуществления соединение может представлять собой соль, такую как фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты или фармацевтически приемлемая соль присоединения основания. В определенных примерах соединение представляет собой хлористоводородную соль, соль муравьиной кислоты или соль трифторуксусной кислоты. В других примерах соединение представляет собой натриевую, кальциевую, аммониевую, триметиламинную, трис-(гидроксиметил)аминометановую, лизиновую, аргининовую или калиевую соль.

В данном документе также раскрываются варианты осуществления композиции, содержащей раскрытое соединение и фармацевтически приемлемый наполнитель.

Композиция также может содержать дополнительное терапевтическое средство. В качестве альтернативы, пиразольные соединения или композиции, содержащие пиразольные соединения, можно вводить в виде комбинации со вторым терапевтическим средством(терапевтическими средствами).

Также раскрываются варианты осуществления способа введения пиразольного соединения или композиции, содержащей пиразольное соединение (пиразольные соединения). Например, в данном документе раскрываются варианты осуществления способа лечения разных классов заболеваний, как например, посредством ингибирования фермента, такого как киназа, например, белок IRAK, включающие приведение в контакт белка IRAK с эффективным количеством пиразольного соединения. В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение в контакт белка in vitro. В других вариантах осу-

ществления белок IRAK может находиться у субъекта. Иллюстративные соединения могут характеризоваться значением EC_{50} , составляющим от более 0 до 5 мкМ, таким как от более 0 до 1 мкМ. В определенных вариантах осуществления способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества пиразольного соединения или композиции, содержащей пиразольное соединение. Способ может представлять собой способ лечения заболевания или состояния, при которых показаны модулятор или ингибитор IRAK.

Вышеизложенное и другие объекты, признаки и преимущества настоящего изобретения станут более очевидны из нижеследующего подробного описания.

Подробное описание изобретения

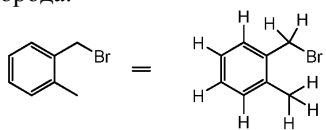
I. Определения.

Следующие объяснения терминов и способов приведены для лучшего описания настоящего раскрытия и для обеспечения специалистам в данной области руководства по практическому осуществлению настоящего раскрытия. Формы единственного числа относятся к одному или больше одного, если из контекста явно не следует иное. Термин "или" относится к одному элементу из определенных альтернативных элементов или комбинации двух или больше элементов, если из контекста явно не следует иное. Как используется в данном документе, "содержит" означает "включает". Таким образом, "содержащий А или В" означает "включающий А, В или А и В" без исключения дополнительных элементов. Все литературные источники, в том числе патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном документе, включены посредством ссылки.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, значения молекулярной массы, процентного содержания, температуры, времени и т.д., которые используются в описании или формуле изобретения, следует понимать как модифицируемые термином "приблизительно". Следовательно, если неявным или явным образом не указано иное, изложенные численные параметры представляют собой приближенные величины, которые могут зависеть от определяемых необходимых свойств и/или пределов обнаружения в стандартных условиях тестов/способов. В случае непосредственно и явным образом различных вариантов осуществления из обсуждаемого уровня техники числа из вариантов осуществления не представляют собой приближенные величины, если не указано слово "приблизительно".

Если не объяснено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же самое значение, которое обычно понимает специалист в данной области, к которой принадлежит настоящее раскрытие. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные таковым, описанным в данном документе, можно применять в практическом осуществлении или испытании настоящего раскрытия, подходящие способы и материалы описаны ниже. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Когда изображаются или описываются химические структуры, если явным образом не определено иное, предполагается, что при всех атомах углерода содержится атом водорода, так что каждый атом углерода удовлетворяет валентности, равной четырем. Например, в структуре, показанной слева на представленном изображении, предполагается наличие девяти атомов водорода. В структуре, показанной справа, изображены девять атомов водорода.



В некоторых случаях конкретный атом в структуре описан в текстовой формуле как содержащий атом водорода или атомы водорода, например, $-CH_2CH_2-$. Специалисту в данной области будет понятно, что вышеупомянутые методики описания общеприняты в различных областях химии для обеспечения краткости и простоты описания органических структур.

Специалисту в данной области будет понятно, что определения могут быть объединены для дополнительного описания конкретного соединения. Например, гидроксифатическая группа относится к алифатической группе, замещенной гидроксигруппой ($-OH$), и галогеналкиларил относится к арильной группе, замещенной алкильной группой, при этом алкильная группа также замещена галогеном, и при этом точкой присоединения к исходной структуре служит арильный фрагмент, поскольку арил является основным названием заместителя.

Используемый в данном документе термин "замещенный" относится ко всем последующим модификаторам термина, например, в термине "замещенный арил- C_{1-8} алкил" замещение может иметь место в части " C_{1-8} алкил", части "арил" или в обеих частях арил- C_{1-8} алкильной группы. Также в качестве примера, алкил включает замещенные циклоалкильные группы.

Термин "замещенный", когда его используют для модификации указанной группы или фрагмента, означает, что по меньшей мере один, а возможно и два или больше атомов водорода указанной группы или фрагмента независимо заменены на одинаковые или разные группы-заместители, определенные ниже. В конкретном варианте осуществления группа, фрагмент или заместитель могут быть замещенными

или незамещенными, если они прямо не определены как "незамещенные" либо "замещенные". Соответственно, любая из групп, указанных в данном документе, может быть незамещенной или замещенной. В конкретных вариантах осуществления заместитель может быть прямо или непрямо определен как замещенный, однако при этом его подразумевают как необязательно замещенный. Например, заместитель, представляющий собой "алкил", может быть незамещенным или замещенным, но "незамещенный алкил" не может быть замещенным.

"Заместители" или "группы-заместители" для замещения одного или нескольких атомов водорода при насыщенных атомах углерода в указанной группе или фрагменте представляют собой, если не указано иное, $-R^{60}$, галоген, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, пергалогеналкил, $-CN$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(OR^{70})_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 OH; каждый R^{70} в каждом случае независимо представляет собой водород или R^{60} ; каждый R^{80} в каждом случае независимо представляет собой R^{70} , или, в качестве альтернативы, две группы R^{80} , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-7-членный гетероалицикл, который необязательно содержит от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S, среди которых N необязательно имеет замещение H или C_{1-3} -алкилом; и каждый M^+ представляет собой противоион с суммарным единичным положительным зарядом. Каждый M^+ в каждом случае независимо представляет собой, например, ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, такой как $^+N(R^{60})_4$; протонированный ион аминокислоты, такой как ион лизина или ион аргинина; или ион щелочноземельного металла, такой как $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ или $[Ba^{2+}]_{0,5}$ (нижний индекс "0,5" означает, например, что один из противоионов для данных ионов двухвалентных щелочноземельных металлов может представлять собой ионизированную форму соединения по настоящему изобретению, а другой - типичный противоион, такой как хлорид, или два ионизированных соединения могут служить в качестве противоионов для таких ионов двухвалентных щелочноземельных металлов, или дважды ионизированное соединение может служить в качестве противоиона для таких ионов двухвалентных щелочноземельных металлов). В качестве конкретных примеров $-N(R^{80})_2$ предусматривает $-NH_2$, $-NH$ -алкил, $-NH$ -пирролидин-3-ил, N-пирролидинил, N-пиперазинил, 4N-метилпиперазин-1-ил, N-морфолинил и т.п. Любые два атома водорода при одном атоме углерода могут быть заменены на $=O$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, $=N_2$ или $=S$.

Группы-заместители для замещения атомов водорода при ненасыщенных атомах углерода в группах, содержащих такие ненасыщенные атомы углерода, представляют собой, если не указано иное, $-R^{60}$, галоген, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-N(R^{80})_2$, пергалогеналкил, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^+ являются такими, как определено ранее, при условии, что в случае замещенных алкена или алкина, заместители не представляют собой $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$ или $-S^+M^+$.

Группы-заместители для замещения атомов водорода при атомах азота в группах, содержащих такие атомы азота, представляют собой, если не указано иное, $-R^{60}$, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-N(R^{80})_2$, пергалогеналкил, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^+ являются такими, как определено ранее.

В одном варианте осуществления группа, являющаяся замещенной, имеет 1 заместитель, 2 заместителя, 3 заместителя или 4 заместителя.

Кроме того, в вариантах осуществления, где группа или фрагмент замещены замещенным заместителем, включение таких замещенных заместителей ограничено до трех, за счет чего предотвращается образование полимеров. Таким образом, в группе или фрагменте, включающих первую группу, которая является заместителем для второй группы, которая сама по себе является заместителем для третьей группы, которая присоединена к исходной структуре, первая (крайняя) группа может быть замещена только незамещенными заместителями. Например, в группе, включающей -(арил-1)-(арил-2)-(арил-3), арил-3 может быть замещен только заместителями, которые сами по себе не замещены.

"Ацил" относится к группе $-C(O)R$, где R представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, гетероциклическую группу или арил. Иллюстративные ацильные фрагменты включают без ограничения $-C(O)H$, $-C(O)$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ -алкил, $-C(O)C_1-C_6$ -галогеналкил, $-C(O)$ циклоалкил, $-C(O)$ алкенил, $-C(O)$ циклоалкенил, $-C(O)$ арил, $-C(O)$ гетероарил или $-C(O)$ гетероцикл. Конкретные примеры включают $-C(O)H$, $-C(O)Me$, $-C(O)Et$ или $-C(O)$ циклопропил.

"Алифатическая группа" относится к группе или фрагменту в основном на основе углеводорода,

включая алкильную, алкенильную, алкинильную группы, их циклические варианты, такие как циклоалкил, циклоалкенил или циклоалкинил, и дополнительно включая формы с прямой и разветвленной цепью, а также все стерео- и позиционные изомеры. Если прямо не определено иное, алифатическая группа содержит от одного до двадцати пяти атомов углерода; например, от одного до пятнадцати, от одного до десяти, от одного до шести или от одного до четырех атомов углерода.

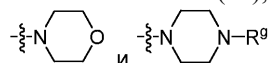
"Низшая алифатическая группа" относится к алифатической группе, содержащей от одного до десяти атомов углерода. Алифатическая группа может быть замещенной или незамещенной, если прямо не упоминается "незамещенная алифатическая группа" или "замещенная алифатическая группа". Алифатическая группа может быть замещена одним или несколькими заместителями (не более чем двумя заместителями для каждого метиленового атома углерода в алифатической цепи, или не более чем одним заместителем для каждого атома углерода при двойной связи $\text{C}=\text{C}$ в алифатической цепи, или не более чем одним заместителем для атома углерода из концевой метиновой группы). Иллюстративные заместители включают без ограничения алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиламино, алкилтио, ацил, альдегид, амид, амина, аминал, арил, арилалкил, карбоксил, циано, циклоалкил, диалкиламино, галоген, галогеналифатическую группу, гетероалифатическую группу, гетероарил, гетероциклоалифатическую группу, гидроксил, оксо, сульфонамид, сульфгидрил, тиоалкокси, фосфат или другую функциональную группу.

"Алкокси" относится к группе $-\text{OR}$, где R представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу. В определенных примерах R представляет собой C_{1-6} алкильную группу. Метокси ($-\text{OCH}_3$) и этокси ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) представляют собой иллюстративные алкокси-группы. В замещенных алкокси R представляет собой замещенный алкил, пригодные для раскрытых в данном документе соединений примеры которого включают галогеналкокси-группы, такие как $-\text{OCF}_2\text{H}$.

"Алкоксиалкил" относится к группе $-\text{алкил-OR}$, где R представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу. $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ представляет собой иллюстративную алкоксиалкильную группу.

"Алкил" относится к насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, содержащей от 1 до 25 атомов углерода, как правило, от 1 до 10 атомов углерода, как например, от 1 до 6 атомов углерода (C_1 - C_6 -алкил). Алкильный фрагмент может быть замещенным или незамещенным. Данный термин включает в качестве примера линейные и разветвленные гидрокарбильные группы, такие как метил (CH_3), этил ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), н-пропил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), изопропил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), н-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), изобутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$), втор-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$), трет-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), н-пентил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) и неопентил ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

"Амино" относится к группе $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$ или $-\text{NRR}$, где каждый R независимо выбран из H, алифатической группы, гетероалифатической группы, арила или гетероциклической группы, или две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо. Примеры таких гетероциклических колец включают таковые, где две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо из $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$, необязательно прерывающихся одним или двумя группами, содержащими гетероатом, такими как $-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}^g)$, как например, в группах



где R^g представляет собой R^{70} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{60}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$.

"Амид" относится к группе, представляющей собой $-\text{N}(\text{H})$ ацил или $-\text{C}(\text{O})$ амино.

"Арил" или "ароматический" относятся к ароматической группе, если не указано иное, из 5-15 атомов в кольце, содержащей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец, среди которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, нафтил). Касательно групп, содержащих несколько колец, по меньшей мере одно из которых является ароматическим и одно не является таковым, такие группы все же относятся к "арилу", при условии, что точкой присоединения к остальной части соединения служит атом ароматической части арильной группы. Арильные группы могут быть моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не определено иное, арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

"Аралифатическая группа" относится к арильной группе, присоединенной к исходной структуре посредством алифатического фрагмента. Аралифатическая группа включает аралкильные или арилалкильные группы, такие как бензил и фенилэтил.

"Карбоксил", "карбокси" или "карбоксилат" относятся к $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ или их солям.

"Сложный эфир карбоновой кислоты" или "сложный карбоксиэфир" относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, где R представляет собой алифатическую группу, гетероалифатическую группу, циклическую группу и гетероциклическую группу, в том числе арил и гетероарил.

"Циано" относится к группе $-\text{CN}$.

"Циклоалифатическая группа" относится к циклической алифатической группе, содержащей одно кольцо (например, циклогексил) или несколько колец, как например, к конденсированной, мостиковой или спироциклической системе, по меньшей мере одно из которых является алифатическим, при усло-

вии, что точкой присоединения служит атом алифатической части циклоалифатической группы. Циклоалифатическая группа включает насыщенные и ненасыщенные системы, в том числе циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Иллюстративные циклоалифатические группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил или циклогексенил.

"Галогеновый радикал", "галогенид" или "галоген" относятся к фтору, хлору, бром или йоду.

"Галогеналкил" относится к алкильному фрагменту, замещенному одним или несколькими атомами галогена. Иллюстративный галогеналкильный фрагмент представляет собой CF_3 .

"Гетероалифатический" относится к алифатическому соединению или группе, содержащим по меньшей мере один гетероатом, т. е. один или несколько атомов углерода были заменены на атом, имеющий по меньшей мере одну не поделенную пару электронов, как правило, атом азота, кислорода, фосфора, кремния или серы. Гетероалифатические соединения или группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, ациклическими или циклическими, как например, гетероалициклическая группа, хиральными или ахиральными, и могут включать гетероцикл, гетероциклические, гетероциклоалифатические или гетероциклические группы.

"Гетероарил" относится к арильной группе, в которой один или несколько атомов углерода, как например, в метиновой ($-\text{CH}=\text{}$) или виниленовой ($-\text{CH}=\text{CH}-$) группах, были заменены соответственно на трехвалентные или двухвалентные гетероатомы так, чтобы сохранить ароматичность, такую как определенная характеристикой непрерывной системы делокализованных π -электронов ароматической группы и числом внеплоскостных π -электронов, удовлетворяющих правилу Хюккеля ($4n + 2$).

"Гетероциклоалкил" и "гетероциклический алкил" относятся к гетероциклическому фрагменту, присоединенному к исходной структуре посредством алкильного фрагмента, например, (тетрагидропиран-4-ил)метилу, (пиридин-4-ил)метилу, морфолиноэтилу или пиперазин-1-илэтилу.

"Гетероцикл", "гетероцикло" и "гетероцикл" относятся к ароматическим и неароматическим кольцевым системам, и более конкретно относятся к стабильному фрагменту в виде от трех- до пятнадцатичленного кольца, содержащего атомы углерода и по меньшей мере один, как например, от одного до пяти гетероатомов. Гетероциклический фрагмент может представлять собой моноциклический фрагмент, или может содержать несколько колец, как например, в бициклической или трициклической кольцевой системе, при условии, что по меньшей мере одно из колец содержит гетероатом. Такой фрагмент с несколькими кольцами может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, а также спироциклические системы; при этом атомы азота, фосфора, углерода, кремния или серы в гетероциклическом фрагменте могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Для удобства подразумевается, что атомы азота, в частности, но не исключительно, таковые, определенные как атомы азота, находящиеся в ароматическом кольце, включают их соответствующую N-оксидную форму, даже если она явно не определена как таковая в конкретном примере. Таким образом, для соединения, содержащего, например, пиридинное кольцо; соответствующий пиридин-N-оксид включен как другое соединение по настоящему изобретению, если прямо не исключено по контексту. Кроме того, атомы азота, находящиеся в кольце, могут быть необязательно кватернизированы. Гетероцикл включает гетероарильные фрагменты и гетероалициклические или гетероциклоалифатические фрагменты, которые представляют собой гетероциклические кольца, которые частично или полностью насыщены. Таким образом, такой термин, как "гетероциклический алкил" включает гетероалициклические и гетероарильные фрагменты. Примеры гетероциклических групп включают без ограничения азетидинил, оксетанил, акридинил, бензодиазепинил, бензодиазепинил, бензофуранил, карбазол, циннолинил, диоксоланил, индолидинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуридинил, хинозазинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетразоил, тетрагидроизохинолинил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, диазациклогептан, диазапан, диазепин, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфид, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

"Гидроксил" относится к группе $-\text{OH}$.

"Нитро" относится к группе $-\text{NO}_2$.

"Фосфат" относится к группе $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, где каждый $-\text{OR}'$ независимо представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -алифатическую группу, такую как $-\text{O}$ -алкил, $-\text{O}$ -арил или $-\text{O}$ -аралкил, или $-\text{OR}'$ представляет собой $-\text{O}-\text{M}^+$, где M^+ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M^+ может представлять собой ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, такой как $^+\text{N}(\text{R})_4$, где R представляет собой H , алифатическую группу, гетероцикл или арил; или ион щелочноземельного металла, такой как $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$ или $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$. Алкилфосфат относится к алкилфосфатной группе,

такой как, например, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, или образованной с ней соли, такой как $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$.

"Фосфонат" относится к группе $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, где каждый $-\text{OR}'$ независимо представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -алифатическую группу, такую как $-\text{O}$ -алкил, $-\text{O}$ -арил или $-\text{O}$ -аралкил, или где $-\text{OR}'$ представляет собой $-\text{OM}^+$, и M^+ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M^+ может представлять собой ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, такой как $^+\text{N}(\text{R}'')_4$, где R'' представляет собой H , алифатическую группу, гетероцикл или арил; или ион щелочноземельного металла, такой как $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$ или $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$. Алкилфосфонат относится к -алкилфосфонатной группе, такой как, например, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$.

"Пациент" или "субъект" относятся к млекопитающим и другим животным, в частности людям. Таким образом, раскрытые способы применимы как в терапии человека, так и в ветеринарии.

"Фармацевтически приемлемый наполнитель" относится к веществу, отличному от активного ингредиента, которое включают в состав с активным ингредиентом. Как используется в данном документе, наполнитель может быть заключен в частицы фармацевтической композиции, или он может быть физически смешан с частицами фармацевтической композиции. Наполнитель можно применять, например, для разбавления активного вещества и/или для модификации свойств фармацевтической композиции. Наполнители могут включать без ограничения антиадгезивы, связующие вещества, вещества для нанесения покрытия, растворимые в кишечнике покрытия, разрыхлители, ароматизаторы, подсластители, красители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, сорбенты, консерванты, адъюванты, носители или среды-носители. Наполнители могут представлять собой разновидности крахмала и модифицированные разновидности крахмала, целлюлозу и производные целлюлозы, сахараиды и их производные, такие как дисахарида, полисахарида и сахароспирты, белок, синтетические полимеры, сшитые полимеры, антиоксиданты, аминокислоты или консерванты. Иллюстративные наполнители включают без ограничения стеарат магния, стеариновую кислоту, растительный стеарин, сахарозу, лактозу, разновидности крахмала, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленгликоль (PEG), сукцинат токоферилполиэтиленгликоля 1000 (также известный как витамин E-TPGS или TPGS), карбоксиметилцеллюлозу, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), витамин A, витамин E, витамин C, ретинилпальмитат, селен, цистеин, метионин, лимонную кислоту, цитрат натрия, метилпарабен, пропилпарабен, сахар, кремний, тальк, карбонат магния, крахмалгликолят натрия, тартразин, аспартам, хлорид бензалкония, кунжутное масло, пропилгаллат, метабисульфит натрия или ланолин.

"Адъювант" является наполнителем, который модифицирует эффект других веществ, как правило, активного ингредиента. Адъюванты зачастую представляют собой фармакологические и/или иммунологические средства. Адъювант может модифицировать эффект активного ингредиента путем усиления иммунного ответа. Адъювант может также действовать в качестве стабилизирующего вещества для состава. Иллюстративные адъюванты включают без ограничения гидроксид алюминия, квасцы, фосфат алюминия, убитые бактерии, сквален, детергенты, цитокины, парафиновое масло и комбинированные адъюванты, такие как полный адъювант Фрейнда или неполный адъювант Фрейнда.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к наполнителю, который представляет собой носитель или среду-носитель, такому как средство, способствующее суспендированию, средство, способствующее солюбилизации, или средство, способствующее получению аэрозолей. Фармацевтически приемлемые носители являются традиционными. В Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005) описаны композиции и составы, подходящие для фармацевтической доставки одного или нескольких терапевтических композиций и дополнительных фармацевтических средств.

В целом, природа носителя будет зависеть от конкретного используемого способа введения. Например, составы для парентерального введения обычно предусматривают инъеклируемые текучие среды, которые включают в себя фармацевтически и физиологически приемлемые текучие среды, такие как вода, физиологический солевой раствор, сбалансированные солевые растворы, водный раствор декстрозы, глицерин или подобное в качестве среды-носителя. В некоторых примерах фармацевтически приемлемый носитель может быть стерильным, чтобы быть подходящим для введения субъекту (например, посредством парентеральной, внутримышечной или подкожной инъекции). В дополнение к биологически нейтральным носителям подлежащие введению фармацевтические композиции могут содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, консерванты и регулирующие pH буферные средства и подобные, например, ацетат натрия или сорбитанмонолаурат.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, полученным из ряда органических и неорганических противоионов, известных специалисту в данной области и включающих, исключительно в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и подобные; и в случае, если молекула содержит основную функциональную группу, к солям органических или неорганических кислот, таким как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и подобные. "Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты" представляют собой подгруппу "фармацевтически приемлемых солей", которые сохраняют биологиче-

скую эффективность свободных оснований при образовании кислотными участниками. В частности, раскрытые соединения образуют соли с рядом фармацевтически приемлемых кислот, в том числе без ограничения неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и подобные, а также органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, бензолсульфоновая кислота, изэтионовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, ксинафоевая кислота и подобные. "Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания" представляют собой подгруппу "фармацевтически приемлемых солей", которые получены из неорганических оснований, как например, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и подобные. Иллюстративные соли представляют собой соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и катионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, трис-(гидроксиметил)аминометан (Трис), этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобром, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и подобные. Иллюстративные органические основания представляют собой изопропиламин, диэтиламин, трис-(гидроксиметил)аминометан (Трис), этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. (См., например, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, который включен в данный документ посредством ссылки). В конкретных раскрытых вариантах осуществления пиразольное соединение может представлять собой соль муравьиной кислоты или соль натрия.

"Фармацевтически эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" относятся к количеству соединения, достаточному для лечения указанных нарушения или заболевания, или для ослабления интенсивности проявлений или устранения одного или нескольких характерных для них симптомов, и/или для предупреждения возникновения заболевания или нарушения. Количество соединения, которое составляет "терапевтически эффективное количество", будет варьировать в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, возраста пациента, подлежащего лечению, и подобного. Терапевтически эффективное количество может определить специалист в данной области.

"Пролекарство" относится к соединениям, которые преобразовываются *in vivo* с получением биологически активного соединения, в частности исходного соединения, например, посредством гидролиза в кишечнике или ферментативного превращения. Типичные примеры фрагментов-пролекарств включают без ограничения сложноэфирные и амидные формы соединения, активная форма которого содержит фрагмент карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают без ограничения сложные эфиры, образованные фосфатными группами и карбоновыми кислотами, такие как сложные алифатические эфиры, в частности сложные алкиловые эфиры (например, сложные C₁₋₆алкиловые эфиры). Другие фрагменты-пролекарства включают сложные эфиры фосфорной кислоты, как например, -CH₂-O-P(O)((OR')₂) или его соль, где R' представляет собой H или C₁₋₆алкил. Приемлемые сложные эфиры также включают сложные циклоалкиловые эфиры и сложные арилалкиловые эфиры, такие как без ограничения бензиловые. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений по настоящему изобретению включают без ограничения первичные амиды, а также вторичные и третичные алкиламиды (например, содержащие от приблизительно одного до приблизительно шести атомов углерода). Амиды и сложные эфиры раскрытых иллюстративных вариантов осуществления соединений согласно настоящему изобретению можно получить согласно традиционным способам. Подробное обсуждение пролекарств представлено в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки для всех целей.

"Сольват" относится к комплексу, образуемому посредством объединения молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может быть органическим соединением, неорганическим соединением или смесью обоих. Некоторые примеры растворителей включают без ограничения метанол, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и воду. Соединения, описанные в данном документе, могут существовать как в несольватированной, так и сольватированной форме при объединении с растворителями, будь они фармацевтически приемлемыми или нет, такими как вода, этанол и подобные. Сольватированные формы раскрытых в данном документе соединений находятся в пределах объема вариантов осуществления, раскрытых в данном документе.

"Сульфонамид" относится к группе или фрагменту -SO₂-амино или -N(R^c)сульфонил, где R^c представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, циклическую группу и гетероциклическую группу, в том числе арил и гетероарил.

"Сульфанил" относится к группе или -SH, -S-алифатической группе, -S-гетероалифатической группе, -S-циклической группе, -S-гетероциклилу, в том числе -S-арилу и -S-гетероарилу.

"Сульфинил" относится к группе или фрагменту -S(O)H, -S(O)алифатической группе, -S(O)гетероалифатической группе, -S(O)циклической группе, -S(O)гетероциклилу, в том числе -S(O)арилу и -S(O)гетероарилу.

"Сульфонил" относится к группе -SO₂H, -SO₂-алифатической группе, -SO₂-гетероалифатической группе, -SO₂-циклической группе, -SO₂-гетероциклилу, в том числе -SO₂-арилу и -SO₂-гетероарилу.

"Осуществление лечения" или "лечение", как используется в данном документе, относится к лечению заболевания или состояния, представляющих интерес, у пациента или субъекта, в частности у человека, имеющего заболевание или состояние, представляющие интерес, и включает в качестве примера и без ограничения:

(i) предупреждение возникновения заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности если такой пациент или субъект имеет склонность к данному состоянию, но которому еще не был поставлен его диагноз;

(ii) подавление развития заболевания или состояния, например, задерживание или замедление его развития;

(iii) облегчение заболевания или состояния, например, приводя к регрессии заболевания или состояния или их симптомов; или

(iv) стабилизация заболевания или состояния.

Используемые в данном документе термины "заболевание" и "состояние" могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться тем, что конкретная болезнь или состояние могут не иметь известного возбудителя (вследствие чего этиология все еще не была определена), и поэтому они все еще не были признаны как заболевание, а только как нежелательное состояние или синдром, при которых клиницистами была идентифицирована более-менее конкретная совокупность симптомов.

В вышеприведенных определениях и нижеследующих общих формулах, как предполагается, не включены недопустимые схемы замещения (например, метил, замещенный 5 группами, представляющими собой атомы фтора). Такие недопустимые схемы замещения легко распознает специалист в данной области.

Любая из групп, упоминаемых в данном документе, может быть необязательно замещена по меньшей мере одним, возможно двумя или больше заместителями, определенными в данном документе. То есть замещенная группа имеет по меньшей мере один, возможно два или больше замещаемых атомов водорода, замененных на заместитель или заместители, определенные в данном документе, если из контекста явно не следует иное или конкретная структурная формула не позволяет осуществлять замещение.

Специалисту в данной области будет понятно, что соединения могут характеризоваться явлением таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, определенные раскрытые соединения могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей, и, как следствие, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры по положению двойной связи (т. е. геометрические изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси, такие как рацемические смеси. В качестве другого примера, определенные раскрытые соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, в том числе енольной форме, кетонной форме и в форме их смесей. Поскольку различные названия соединений, формулы и графические представления соединений, упоминаемые в описании и формуле изобретения, могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационно изомерных, оптически изомерных или геометрически изомерных форм, следует понимать, что раскрытые соединения охватывают любые таутомерные, конформационно изомерные, оптически изомерные и/или геометрически изомерные формы соединений, описанных в данном документе, а также смеси данных различных изомерных форм. В случаях ограниченного вращения, например, вокруг амидной связи или между двумя непосредственно присоединенными кольцами, такими как пиразольное и пиридиальное кольца, также возможно существование атропоизомеров, и они также конкретно включены в определение соединений по настоящему изобретению.

В любом из вариантов осуществления любой или все атомы водорода, находящиеся в соединении или в конкретной группе или фрагменте соединения, могут быть заменены на атом дейтерия или трития. Таким образом, в перечисление алкила включен дейтерированный алкил, в котором от одного до максимального числа, соответствующего присутствующим атомам водорода, могут быть заменены на дейтерий. Например, этил может представлять собой C₂H₅ или C₂H₅, где от 1 до 5 атомов водорода заменены на атом дейтерия.

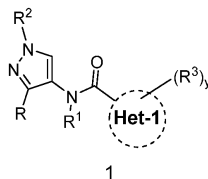
II. Соединения, активные в отношении IRAK, и композиции, содержащие соединения, активные в отношении IRAK.

A. Пиразолы.

В данном документе раскрываются пиразольные соединения, способы получения данных соединений и способы применения данных соединений. В одном варианте осуществления раскрытые соединения представляют собой ингибиторы тирозинкиназы. В конкретном варианте осуществления соединения пригодны в блокировании одного или нескольких сигнальных путей цитокинов, как например, сигналь-

ного пути IL-17. Для определенных вариантов осуществления пиразольные соединения пригодны для лечения состояний, при которых ингибирование пути киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), является полезным с терапевтической точки зрения. В некоторых вариантах осуществления соединения непосредственно ингибируют белок IRAK, такой как IRAK1, IRAK2, IRAK3 или IRAK4.

Иллюстративные пиразольные соединения, находящиеся в пределах объема настоящего изобретения, характеризуются общей формулой 1



или представлены в виде их солей, пролекарств, N-оксидов или сольватов, при этом соединения не являются соединением, раскрытым в WO 2011/043371. Ссылаясь на формулу 1, R представляет собой алифатическую группу, в том числе алкил; гетероалифатическую группу; гетероарил; арил; CN; галоген или амид. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой алкил, в частности CF₃, гетероарил, амид или CN. R¹ представляет собой H, алифатическую группу или гетероалифатическую группу. В качестве альтернативы, R и R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, такое как гетероциклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше атомов в кольце, в частности 5, 6 или 7 атомов в кольце. Het-1 представляет собой гетероарил и может содержать одно кольцо или несколько колец, как например, в конденсированной кольцевой системе. R² представляет собой H; алифатическую группу, в том числе алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и циклоалкенил; гетероалифатическую группу; гетероциклическую группу, в том числе гетероарил и гетероциклоалифатическую группу; амид; арил или арилифатическую группу, у составляет от 1 до числа возможных заместителей в конкретной рассматриваемой системе, как например, от 1 до 2, 3, 4, 5 или по меньшей мере 6. Каждый R³ независимо представляет собой H; алифатическую группу, в том числе алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил; галоген; гетероалифатическую группу; -O-алифатическую группу, такую как алкокси; гетероциклическую группу, в том числе гетероарил и гетероциклоалифатическую группу; арил; арилифатическую группу; -O-гетероциклическую группу; гидроксил; нитро; циано; карбоксил; сложный эфир карбоновой кислоты; ацил; амид; амино; сульфонил; сульфонамид; сульфанил; сульфинил; галогеналкил; алкилфосфат или алкилфосфонат. Het-1 может быть незамещенным (если в данном конкретном фрагменте R³ во всех случаях представляет собой H) или замещенным. В некоторых вариантах осуществления формулы 1 R³ не представляет собой пиридинил. В других вариантах осуществления R³ не представляет собой пиридинил, тиофенил, фурил, пирозинил, хинолинил или пиролопиридинил.

Для определенных вариантов осуществления формулы 1 Het-1 может представлять собой 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Het-1 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо. В конкретных примерах Het-1 представляет собой фуран; тиофен; пиразол; пиррол; имидазол; оксазол; тиазол; изоксазол; изотиазол; триазол, такой как 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол или 1,3,4-триазол; оксадиазол, такой как 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол или 1,2,5-оксадиазол; тиадиазол, такой как 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол или 1,2,5-тиадиазол или тетразол. В конкретных примерах Het-1 представляет собой фуран, тиазол или оксазол, такие как фуран-2-ил, фуран-3-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил или оксазол-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления формулы 1 R² представляет собой H, алкил, циклоалифатическую группу, как правило циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, гетероалифатическую группу или гетероциклоалифатическую группу. В некоторых примерах R² может быть замещен гидроксильной группой.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой R^a, -(CR^aR^a)_m-O-R^a, -(CH₂)_m-O-R^a, -(CR^aR^a)_m-O-(CR^aR^a)_n-O-R^a, -[(CH₂)_m-O]_n-R^a или -(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-O-R^a, где каждый m и n независимо равняется 1, 2 или 3;

R² представляет собой R^a, R^b, R^a, замещенный 1, 2 или 3 R^b, R^a, замещенный R^b и R^c, R^a, замещенный R^c, -(CR^aR^a)_n-R^a, -(CH₂)_n-R^a, -(CR^aR^a)_n-R^b, -(CH₂)_n-R^b, -[(CH₂)_m-O]_n-R^a, -[(CH₂)_m-O]_n-[R^a, замещенный 1, 2 или 3 R^b] или -(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-O-R^a, где каждый из m и n независимо равняется 1, 2 или 3;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, D, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆циклоалкенил или C₃₋₆гетероалицикл;

R^b в каждом случае независимо представляет собой -OH, -CF₃, -OR^c, -NR^dR^d, -C(O)OH, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^dR^d или галоген;

R^c в каждом случае независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₃₋₆гетероалицикл, аралкил, C₁₋₆алкил, замещенный 1, 2 или 3 R^c, C₃₋₆циклоалкил, замещенный 1, 2 или 3 R^c, или C₃₋₆гетероалицикл, замещенный 1, 2 или 3 R^c;

R^d в каждом случае независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^c, C₃₋₆циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R^c, или две группы R^d вместе с атомом

азота, с которым они связаны, образуют C_{3-6} гетероалициклический фрагмент, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом и необязательно прерывающийся одним или двумя -O- или -N(R⁹), где R⁹ представляет собой R⁷⁰, -C(O)R⁷⁰, -C(O)OR⁶⁰ или -C(O)N(R⁸⁰)₂; и

R^c в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} гетероалициклический, C_{1-6} алкил-OH, -OR^a, -OC(O)R^a или -O-аралкил.

Применительно к формуле 1, Het-1 может представлять собой: 1A) 5-членный гетероарил; 1B) 6-членный гетероарил; 1C) выбранное из фурана, тиазола или оксазола; 1D) фуран; 1E) оксазол; 1F) тиазол; 1G) фуран-2-ил; 1H) фуран-2-ил, замещенный, по меньшей мере, в положении 5; 1I) фуран-2-ил, замещенный, по меньшей мере, в положении 5 гетероарильным фрагментом; 1J) оксазол-4-ил; 1K) оксазол-4-ил, замещенный, по меньшей мере, в положении 2; 1L) оксазол-4-ил, замещенный, по меньшей мере, в положении 2 гетероарильным фрагментом; 1M) 2-(пиразол-4-ил)оксазол-4-ил; 1N) 2-((1-циклопропилметил)пиразол-4-ил)оксазол-4-ил; 1O) тиазол-4-ил; 1P) тиазол-4-ил, замещенный, по меньшей мере, в положении 2; или 1Q) тиазол-4-ил, замещенный, по меньшей мере, в положении 2 гетероарильным фрагментом.

Применительно к вариантам осуществления 1A-1Q для Het-1, R может представлять собой в комбинации с 1A-1Q: 2A) гетероарил; 2B) алифатическую группу; 2C) 5-членный гетероарил; 2D) 6-членный гетероарил; 2E) алкил; 2F) амид; 2G) -CF₃; 2G) -CN; 2H) -C(O)NH₂; 2I) выбранное из пиридина, тиазола, оксадиазола, пиразина или пиримидина; 2J) тиазол-2-ил; 2K) пиримидин-2-ил; 2L) пиридин-2-ил; 2M) пиразин-2-ил; 2N) оксадиазол-2-ил; 2O) 5-морфолинилпиридин-2-ил; 2P) 5-(N-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил; 2Q) 5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил; 2R) 5-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил; 2S) 5-метоксипиридин-2-ил; 2T) 3-фторпиридин-2-ил; 2U) 1,3,4-оксадиазол-2-ил; 2V) 5-трифторметилпиридин-2-ил; 2W) 3-трифторметилпиридин-2-ил; 2X) 6-трифторметилпиридин-2-ил; 2Y) 5-фторпиридин-2-ил; 2Z) 4-фторпиридин-2-ил или 2AA) 6-фторпиридин-2-ил; 3,6-дифторпиридин-2-ил.

Специалисту в данной области будет понятно, что любой из 2A-2AA можно комбинировать с любым из 1A-1Q с образованием всевозможных комбинаций между такими заместителями.

Применительно к вариантам осуществления 1A-1Q для Het-1 и вариантам осуществления 2A-2AB для R, R¹ представляет собой в комбинации с 1A-1Q и 2A-2AA: 3A) алифатическую группу; 3B) гетероалифатическую группу; 3C) H или 3D) -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃.

В качестве альтернативы, Применительно к вариантам осуществления 1A-1Q для Het-1, R и R¹ вместе образуют комбинированный вариант осуществления 3E) 6-членное гетероциклическое кольцо, которое содержит атомы, к которым присоединены R и R¹.

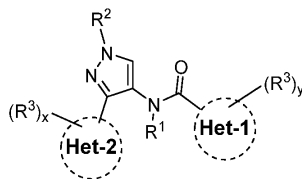
Специалисту в данной области будет понятно, что любой из 3A-3E можно комбинировать с любым из 1A-1Q и любым из 2A-2AA в соответствующих случаях с образованием всевозможных комбинаций между такими заместителями.

Применительно к вариантам осуществления 1A-1Q для Het-1, вариантам осуществления 2A-2AA для R и вариантам осуществления 3A-3D для R¹ и комбинированного варианта осуществления 3E для R и R¹, R² может представлять собой в любой комбинации с 1A-1Q, и 2A-2AA, и 3A-3D или 3E: 4A) H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, гетероциклическую, арил, амид или арилифатическую группу; 4B) H, алкил, циклоалкил, циклоалкенил или гетероциклоалифатическую группу; 4C) гетероциклоалифатическую группу; 4D) алкил; 4E) циклоалкил, замещенный O-алкилом, N(алкил)₂, OH, галогеном, гетероциклическим или их комбинацией; 4F) тетрагидропиран, оксетан, тетрагидрофуран или азетидин; 4G) циклобутил, цикlopентил, циклогексил или циклобутенил; 4H) -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил или -C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил-O-C₁₋₆алкил; 4I) -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃; 4J) -CH₂CH₂OCH₂CH₃; 4K) -CH₂CH₂OCH₂CH₂F; 4L) -CH₂CH₂OCH₂CHF₂; 4M) -CH₂CH₂OCH₂CF₃; 4N) H; 4O) CH₂C(CH₃)₂OH; 4P) CH₂CH₂OCH₃; 4Q) CH₂CH₂OH; 4R) -CH₂CF₃; 4S) -CHF₂; 4T) -CH₂CH(OH)CF₃; 4U) -CH₂(OH)(CF₃)₂; 4V) -C(O)N(CH₃)₂; 4W) -C(O)N(Et)₂; 4X) -C(O)-морфолин; 4Y) бензил; 4Z) 3-фторциклобут-2-ен-1-ил; 4AA) 3,3-дифторциклобут-1-ил; 4AB) тетрагидропиран-4-ил; 4AC) оксетан-3-ил; 4AD) (1r,3r)-3-этоксициклобутил; 4AE) (1s,3s)-3-этоксициклобутил; 4AF) (1s,3s)-3-гидроксициклобутил; 4AG) (1r,3r)-3-гидроксициклобутил; 4AH) (1s,3s)-3-диметиламиноциклобутил; 4AI) (1r,3r)-3-диметиламиноциклобутил; 4AJ) (3-метилоксетан-3-ил)метил; 4AK) метил; 4AL) 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил; 4AM) 3-метоксициклобутил; 4AN) (1r,3r)-3-метоксициклобутил; 4AO) (1s,3s)-3-метоксициклобутил; 4AP) 3-бензилоксициклобутил; 4AQ) азетидин-3-ил; 4AR) 1-ацетоксиазетидин-3-ил; 4AS) 1-(трет-бутилкарбамоил)азетидин-3-ил; 4AT) 1-(пропилкарбамоил)азетидин-3-ил; 4AU) 1-(циклопропилкарбамоил)азетидин-3-ил; 4AV) 1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил; 4AW) 1-(трет-бутилкарбонил)азетидин-3-ил; 4AX) 1-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-3-ил; 4AY) 1-(изопропанкарбонил)азетидин-3-ил; 4AZ) 1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил; 4BA) 1-метилазетидин-3-ил; 4BB) 1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)азетидин-3-ил; 4BC) изопропил; 4BD) 2-морфолиноэтил; 4BE) (4-метилпиперазин-1-ил)этил; 4BF) тетрагидропиран-3-ил; 4BG) (тетрагидропиран-4-ил)метил; 4BH) (3-гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил; 4BI) 2-(диэтиламино)этил; 4BJ) 2-фторэтил; 4BK) (1R,3R)-3-гидроксициклопентил; 4BL) (1R,3S)-3-гидроксициклопентил; 4BM) (1S,3R)-3-гидроксициклопентил; 4BN) (1S,3S)-3-гидроксициклопентил; 4BO) 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил; 4BP) (1s,3s)-3-(2-фторэтокси)циклобутил; 4BQ) (1r,3r)-3-(2-фторэтокси)циклобутил; 4BR) (1s,3s)-3-(2-трифторэтокси)-

циклобутил; 4BS) (1*r*,3*r*)-3-(2-трифторэтокси)циклобутил; 4BT) (1*s*,3*s*)-3-изопропоксициклобутил; 4BU) (1*r*,3*r*)-3-изопропоксициклобутил; 4BV) (1*r*,3*r*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил; 4BW) (1*s*,3*s*)-3-гидрокси-3-метилциклобутил; 4BX) (1*s*,3*s*)-3-этокси-*d*₅-циклобутил; 4BY) (1*r*,3*r*)-3-этокси-*d*₅-циклобутил; 4BZ) (1*R*,3*R*)-3-этоксициклопентил; 4CA) (1*R*,3*S*)-3-этоксициклопентил; 4CB) (1*S*,3*R*)-3-этоксициклопентил; 4CC) (1*S*,3*S*)-3-этоксициклопентил; 4CD) (1*R*,3*R*)-3-гидроксициклогексил; 4CE) (1*S*,3*S*)-3-гидроксициклогексил; 4CF) (1*R*,3*R*)-3-этоксициклогексил; 4CG) (1*S*,3*S*)-3-этоксициклогексил; 4CH) (1*R*,3*S*)-3-этокси-2-фторциклобутил; 4CI) (1*S*,3*S*)-3-этокси-2-фторциклобутил; 4CJ) (1*R*,3*R*)-3-этокси-2-фторциклобутил; 4CK) (1*S*,3*R*)-3-этокси-2-фторциклобутил или 4CL) тетрагидрофуран-3-ил.

Специалисту в данной области будет понятно, что любой из 4A-4CL можно комбинировать в формуле 1 с любым из 1A-1Q, любым из 2A-2K и любым из 3A-3D или 3E с образованием всевозможных комбинаций между такими заместителями.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой гетероарил, что дает в результате соединения, характеризующиеся формулой 2

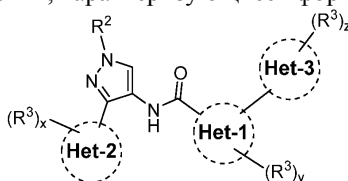


2.

Применительно к формуле 2, Het-2 представляет собой гетероарил и может содержать одно кольцо или несколько колец, как например, в конденсированной кольцевой системе, *x* составляет от 1 до числа возможных заместителей в конкретной рассматриваемой системе, как например, от 1 до 2, 3, 4, 5 или по меньшей мере 6, и каждый R³ независимо является таким, как определено ранее для формулы 1. Het-2 может быть незамещенным (если в данном конкретном фрагменте R³ во всех случаях представляет собой H) или замещенным. В конкретных вариантах осуществления формулы 2 Het-2 не представляет собой тетразолил или оксадиазолил.

Het-2 может представлять собой 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых примерах Het-2 представляет собой фуран; тиофен; пиразол; пиррол; имидазол; оксазол; тиазол; изоксазол; изотиазол; триазол, такой как 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол или 1,3,4-триазол; оксадиазол, такой как 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол или 1,2,5-оксадиазол; тиадиазол, такой как 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол или 1,2,5-тиадиазол; тетразол; пиримидин; пиридин; триазин, такой как 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин или 1,3,5-триазин; пиазин или пиридазин. В конкретных примерах Het-2 представляет собой пиридин, такой как пирид-2-ил, пирид-3-ил или пирид-4-ил; пиримидин, такой как пиримидин-2-ил; пиримидин-4-ил или пиримидин-5-ил; пиазин, такой как пиазин-2-ил; или тиазол, такой как тиазол-2-ил, тиазол-4-ил или тиазол-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления формулы 2 Het-1 представляет собой замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Het-1 замещен, по меньшей мере, гетероциклическим фрагментом, что дает в результате соединения, характеризующиеся формулой 3



3.

Ссылаясь на формулу 3, каждый из Het-1, R, Het-2, R², R³, *x* и *y* является таким, как определено выше для формул 1 и 2. Het-3 представляет собой гетероцикл, и он может быть незамещенным (если R³ в Het-3 во всех случаях представляет собой H) или незамещенным, *z* составляет от 1 до числа возможных заместителей в конкретной рассматриваемой системе, как например, от 1 до 2, 3, 4, 5 или по меньшей мере 6.

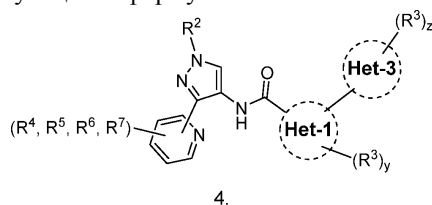
В некоторых вариантах осуществления формулы 3 Het-3 представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл, такой как 5- или 6-членный гетероарил, или гетероалициклический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления Het-3 представляет собой фуран; тиофен; пиразол, такой как пиразол-3-ил или пиразол-4-ил; пиррол; имидазол; оксазол; тиазол; изоксазол; изотиазол; триазол, такой как 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол или 1,3,4-триазол; оксадиазол, такой как 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол или 1,2,5-оксадиазол; тиадиазол, такой как 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол или 1,2,5-тиадиазол; тетразол; пиримидин; пиридин; триазин, такой как 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин или 1,3,5-триазин; пиазин или пиридазин. В некоторых вариантах осуществления Het-3 не представляет собой пиридинил. В определенных вариантах осуществления Het-3 не представляет собой пиридинил, тиофенил, фурил, пиазинил, хиолинил или пирролопиридинил. В конкретных вариантах осуществления

Het-3 представляет собой пиразол, и он может представлять собой пиразол-4-ил. Каждый из R^3 независимо может представлять собой H, алифатическую группу, алкокси, гетероалифатическую группу, сложный эфир карбоновой кислоты, арилифатическую группу, такую как аралкил, NO_2 , CN, OH, галогеналкил, такой как CF_3 , алкилфосфат или алкилфосфонат.

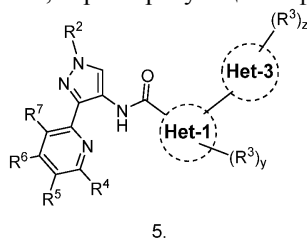
Применительно к формуле 3, и любому из вариантов осуществления 1A-1Q для Het-1, любому из вариантов осуществления 2A-2AB для R, любому из вариантов осуществления 3A-3D для R^1 или комбинированному варианту осуществлению 3E для R и R^1 , или любому из вариантов осуществления 4A-4CL: R^2 , Het-3 может представлять собой в любой комбинации с 1A-1Q, 2A-2AB, 3A-3D, или 3E и 4A-4CL: 5A) 5-членный гетероарил; 5B) 6-членный гетероарил; 5C) пиразол; 5D) пиррол; 5E) пиразол-4-ил; 5F) пиррол-3-ил; 5G) 5-нитропиррол-3-ил; 5H) 1-метилпиразол-4-ил; 5I) 1-(трет-бутоксикарбонил)пиразол-4-ил; 5J) 3-метилпиразол-4-ил; 5K) 1-(((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил)пиразол-4-ил; 5L) 1-(((трет-бутоксигидрокси)фосфорил)окси)метил)пиразол-4-ил; 5M) 1-((фосфоноокси)метил)пиразол-4-ил; 5N) 3-трифторметилпиразол-4-ил; 5O) 1-((1-(изобутирилокси)этокси)карбонил)пиразол-4-ил; 5P) 1-((трет-бутоксикарбонил)-D-валил)пиразол-4-ил; 5Q) 1-((1-метилциклопропокси)карбонил)пиразол-4-ил; 5R) 1-(((1-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпропан-2-ил)окси)карбонил)пиразол-4-ил; 5S) натриевую соль 1-((фосфоноокси)метил)пиразол-4-ила; 5T) 1-этилпиразол-4-ил; 5U) 1-изопентилпиразол-4-ил; 5V) 1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)пиразол-4-ил; 5W) 1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)пиразол-4-ил; 5X) 3,5-диметилпиразол-4-ил; 5Y) 1-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)пиразол-4-ил; 5Z) 1-((диэтоксифосфорил)метил)пиразол-4-ил; 5AA) 1-(фосфонометил)пиразол-4-ил; 5AB) натриевую соль 1-(фосфонометил)пиразол-4-ила; 5AC) калиевую соль 1-((фосфоноокси)метил)пиразол-4-ила; 5AD) 1-(4-метоксибензил)пиразол-4-ил; 5AE) пиразол-3-ил; 5AF) 1-(циклобутил)пиразол-4-ил; 5AG) 5-фтор-1-((2-(триметил- λ^4 -сульфанил)этокси)метил)пиразол-4-ил; 5AH) 5-фторпиразол-4-ил; 5AI) кальциевую соль 1-((фосфоноокси)метил)пиразол-4-ила; 5AJ) аммониевую соль 1-((фосфоноокси)метил)пиразол-4-ила; 5AK) лизиновую соль 1-((фосфоноокси)метил)пиразол-4-ила; 5AL) аргининовую соль 1-((фосфоноокси)метил)пиразол-4-ила; 5AM) трис-(гидроксиметил)аминометановую соль 1-((фосфоноокси)метил)пиразол-4-ила; 5AN) триэтиламинную соль 1-((фосфоноокси)метил)пиразол-4-ила; 5AO) 1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-4-ил или 5AP) 1-дифторметилпиразол-4-ил.

Специалисту в данной области будет понятно, что любой из 5A-5AP можно комбинировать с любым из 1A-1Q, любым из 2A-2AB, и любым из 3A-3D или 3E, и любым из 4A-4CL с образованием всевозможных комбинаций между такими заместителями.

В некоторых вариантах осуществления формулы 3 Het-2 представляет собой пиридин, что дает в результате соединения, характеризующиеся формулой 4



В определенных вариантах осуществления формулы 4 пиридиновое кольцо представляет собой 2-пиридил, что дает в результате соединения, характеризующиеся формулой 5

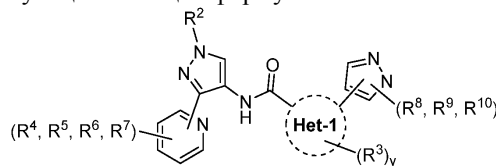


Ссылаясь на формулу 4 и формулу 5, каждый из R^4 - R^7 независимо представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, алкокси, гетероцикл, арил, арилифатическую группу, -О-гетероцикл, гидроксил, галогеналкил, галоген, нитро, циано, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, ацил, амид, amino, сульфонил, сульфонамид, сульфанил или сульфинил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^4 - R^7 независимо представляет собой H, алифатическую группу, галоген, галогеналкил, гетероалифатическую группу, алкокси, гетероцикл или -О-гетероцикл. В конкретных вариантах осуществления каждый из R^4 - R^7 может независимо представлять собой H, галоген, галогеналкил, алкил, гетероцикл, алкокси или -О-гетероцикл. В одном варианте осуществления соединений согласно формулам 4 и 5 по меньшей мере один из R^4 - R^7 не представляет собой H, например, в одном варианте осуществления R^4 не представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой R^a , R^b , R^c , замещенный R^c , $-\text{OR}^a$, $-\text{O}-(\text{CR}^a)_p-\text{R}^b$, где p равняется 1, 2 или 3, и R^a , R^b и R^c являются такими, как определено ранее. В конкретных примерах R^5 представляет собой H, F, CF_3 , метокси, морфо-

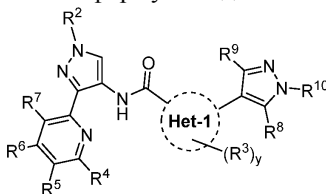
лин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, $-O-CH_2C(CH_3)_2OH$ или $-O-(\text{оксетан-3-ил})$, и/или каждый из R^4 , R^6 и R^7 представляет собой H, F или CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления формулы 4 Het-3 представляет собой пиразол, что дает в результате соединения, характеризующиеся общей формулой 6



6.

Определенные варианты осуществления формулы 6 дополнительно соответствуют формуле 7

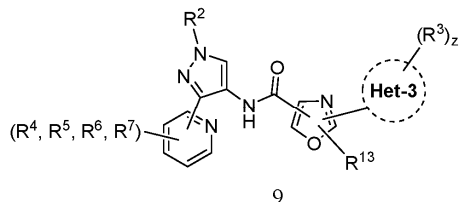
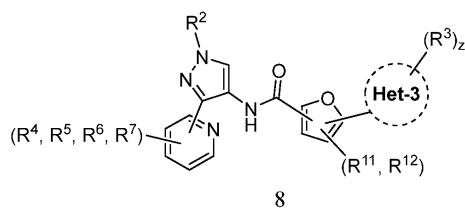


7.

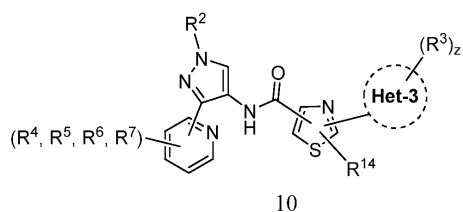
Ссылаясь на формулу 6 и формулу 7, каждый из R^2 - R^7 и Het-1 являются такими как определено ранее для формулы 5; R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, $-O$ -алифатическую группу, такую как алкокси, арилифатическую группу, такую как аралкил, гетероцикл, сульфонил, нитро, OH, галогеналкил, сложный эфир карбоновой кислоты, циано, ацил, amino, алкилфосфат или алкилфосфонат. R^{10} может представлять собой H, алифатическую группу, $-O$ -алифатическую группу, такую как алкокси, гетероалифатическую группу, сложный эфир карбоновой кислоты, ацил, арилифатическую группу, такую как аралкил, NO_2 , CN, OH, галогеналкил, такой как CF_3 , алкилфосфат или алкилфосфонат. В конкретных примерах R^{10} представляет собой H, алкил, сложный эфир карбоновой кислоты, ацил, алкилфосфат, алкилфосфонат, гетероциклоалкил или аралкил. В определенных примерах каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, алкил или галогеналкил, такой как трифторметил. В определенных вариантах осуществления Het-1 представляет собой фуран, тиазол или оксазол, и в конкретных вариантах осуществления каждый из R^8 и R^9 представляет собой H, один из R^8 и R^9 представляет собой H, а другой представляет собой низший алкил, такой как метил, или трифторметил, или как R^8 , так и R^9 представляют собой низший алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул 6-7 R^{10} представляет собой R^a , R^b , R^a , замещенный $-OP(O)(R^f)_2$, R^a , замещенный 1, 2 или 3 R^b , R^a , замещенный R^c , R^a , замещенный $-P(O)(R^f)_2$, аралкил, $-(CR^aR^a)_n-R^a$, $-(CH_2)_n-R^a$ или $-C(O)C(R^a)_2NR^aR^b$, где n, R^a , R^b и R^c являются такими, как определено ранее, и R^f в каждом случае независимо представляет собой $-OR^a$, $-OM^+$, где каждый M^+ независимо представляет собой ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ , или ион аммония, такой как $^+NH_4$ или $^+N(R^a)_4$, или $-O[M^{2+}]_{0.5}$, где M^{2+} представляет собой ион щелочноземельного металла, такой как Mg^{2+} , Ca^{2+} или Ba^{2+} . В определенных примерах соединений формул 6-7 R^{10} представляет собой $-CH_2OP(O)(OH)_2$ или образованную с ним соль.

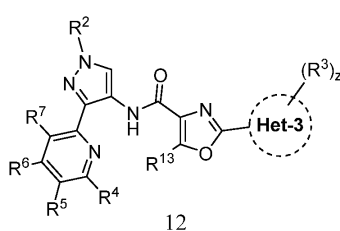
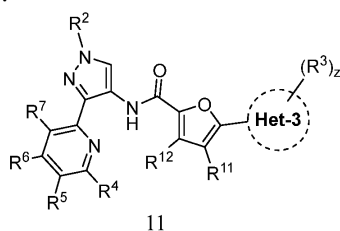
В других вариантах осуществления формулы 5 Het-1 представляет собой фуран, тиазол или оксазол, такие как фуран-2-ил, фуран-3-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-ил или оксазол-5-ил. В определенных вариантах осуществления соединение характеризуется общей формулой, выбранной из:



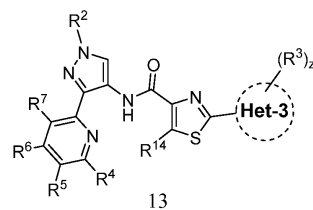
или



Ссылаясь на формулы 8, 9 и 10, каждый из R^2 - R^7 , Het-3 и z являются такими, как определено ранее для формулы 5; и каждый из R^{11} - R^{14} независимо представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, арил, гетероцикл, сульфонил, нитро, сложный эфир карбоновой кислоты, циано или amino. В определенных вариантах осуществления соединение характеризуется формулой, выбранной из:

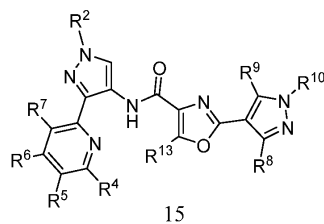
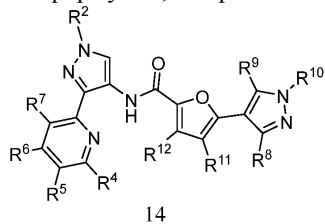


или

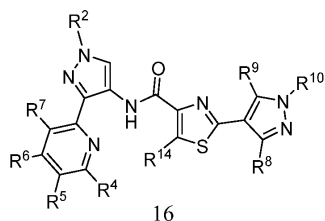


Ссылаясь на формулы 11, 12 и 13, каждый из R^2 - R^7 , z и Het-3 являются такими, как определено ранее для формулы 5; каждый из R^{11} - R^{14} может независимо представлять собой H, C_{1-6} алкил, CF_3 , ацил, CN или OH. В определенных примерах каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляет собой H или алкил, и в конкретных примерах каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формул 8-13 Het-3 представляет собой пиразол, такой как пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил или пиразол-5-ил. В конкретных вариантах осуществления соединения характеризуется формулой, выбранной из:

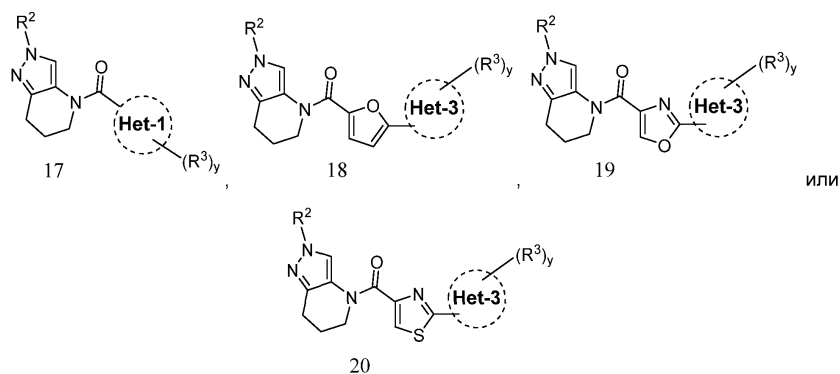


или



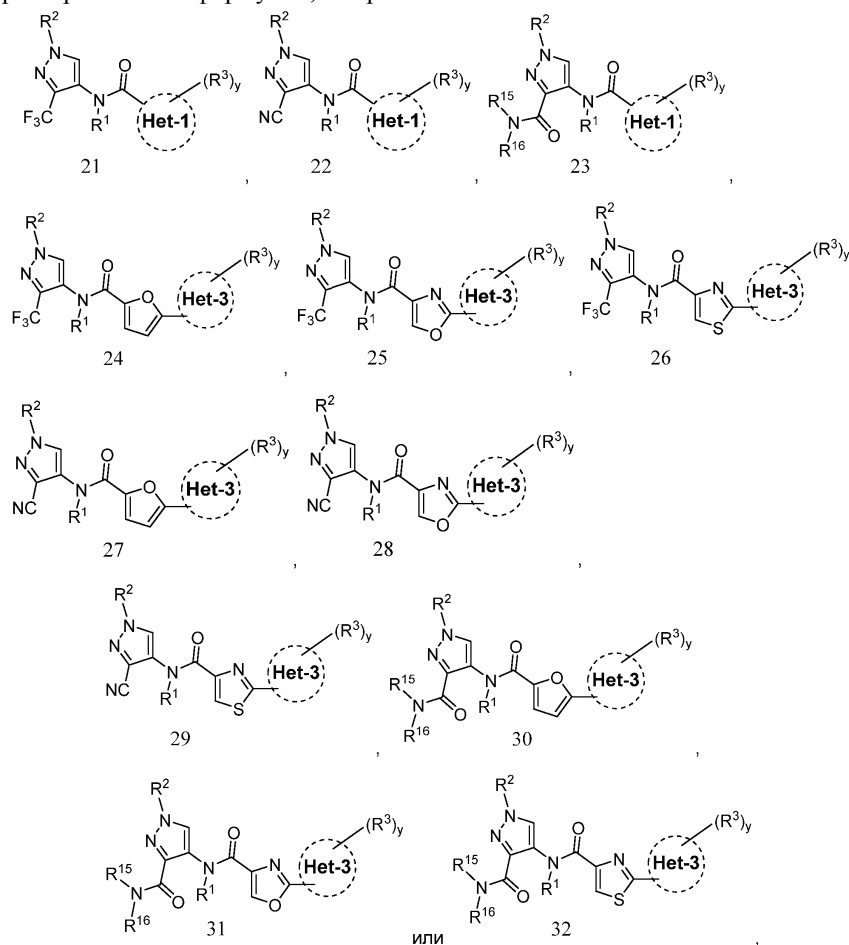
где каждый из R^2 - R^{10} является таким, как определено в формуле 7.

В определенных вариантах осуществления формулы 1 R и R^1 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо. В определенном варианте осуществления формулы 1 соединения характеризуются формулой, выбранной из



где Het-3 представляет собой гетероарил.

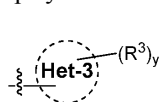
В других вариантах осуществления формулы 1 R представляет собой алифатическую группу, такую как алкил, в частности CF_3 , CN или амид. В определенных вариантах осуществления формулы 1 соединение может характеризоваться формулой, выбранной из



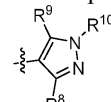
где Het-3 представляет собой гетероарил. Применительно к формулам 20 и 30-32, каждый из R^{15} и R^{16} независимо представляет собой H; алифатическую группу, такую как алкил, в частности метил; арил; гетероарил; или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, такое как морфолиновое, пиперидиновое или пиперазиновое.

В некоторых вариантах осуществления формул 17-32 Het-3 представляет собой пиразол, и в опре-

деленных вариантах осуществления фрагмент



представляет собой

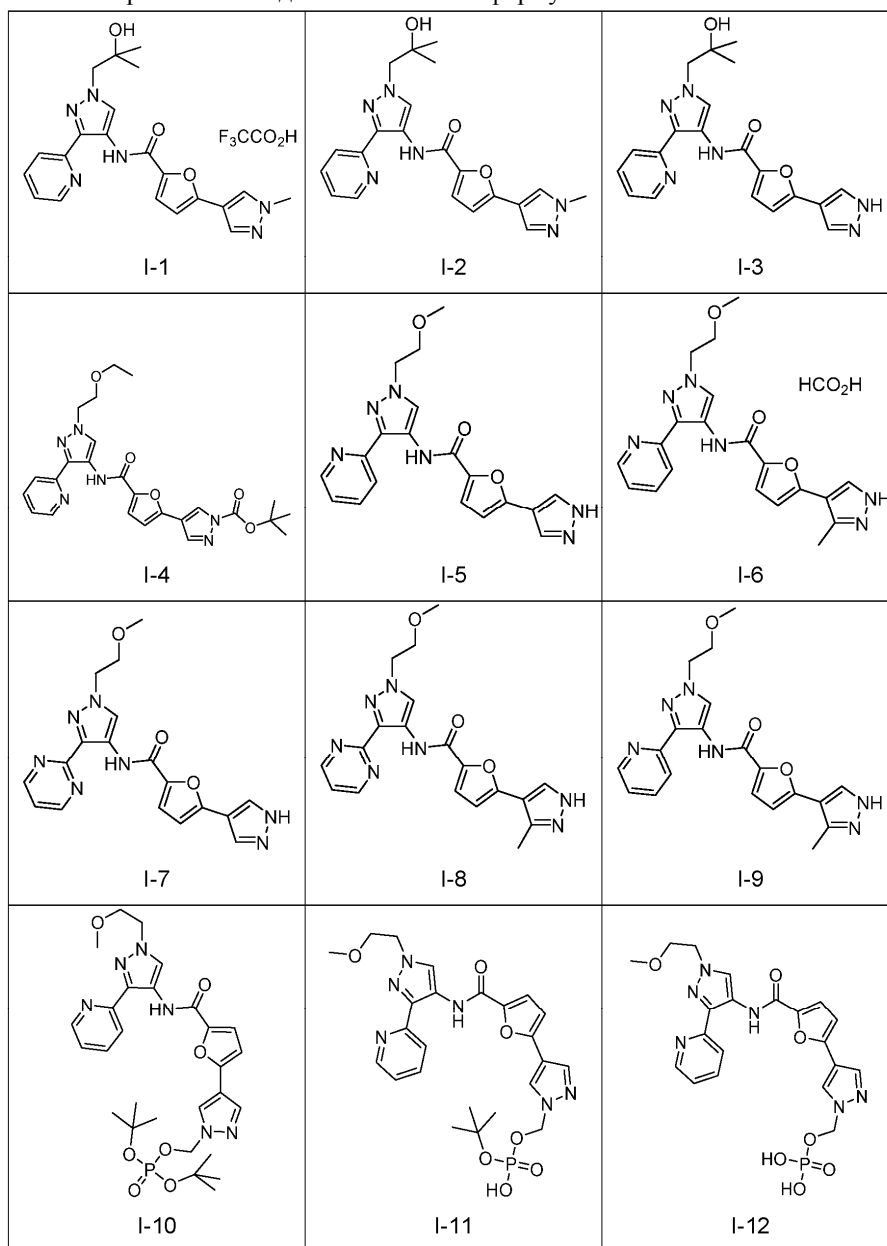


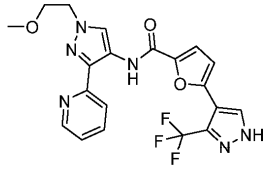
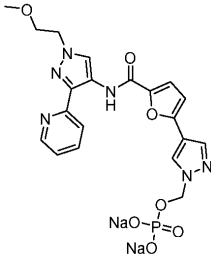
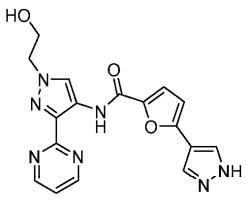
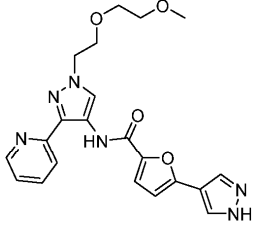
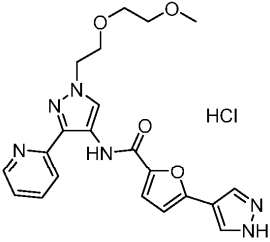
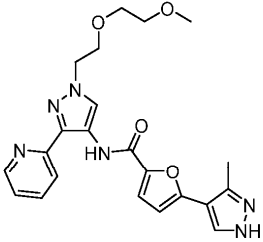
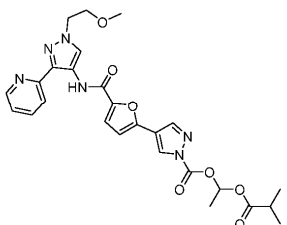
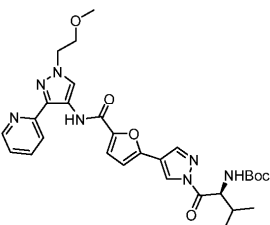
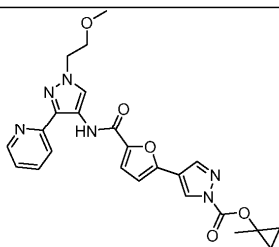
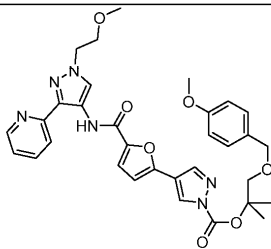
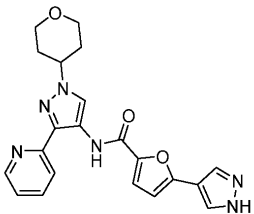
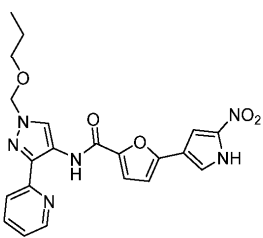
, где R^8 , R^9 и R^{10} являются такими, как определено ранее.

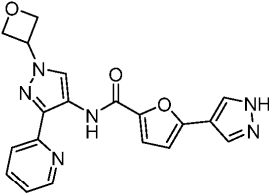
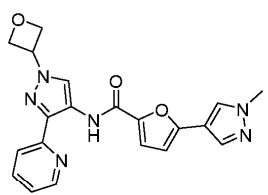
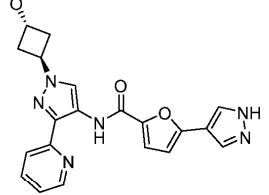
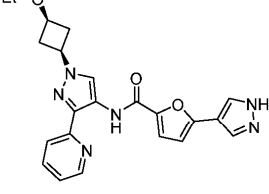
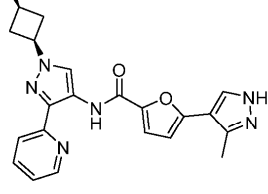
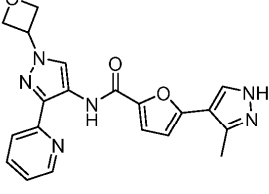
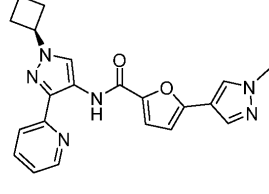
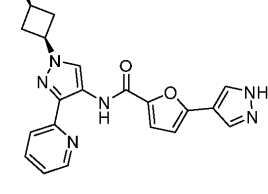
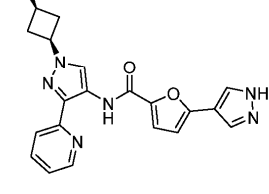
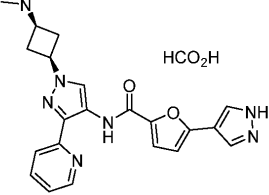
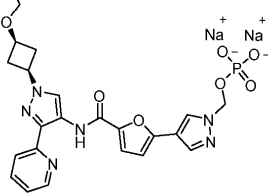
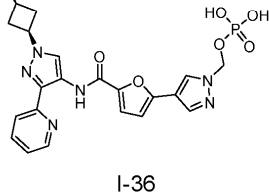
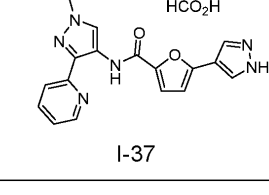
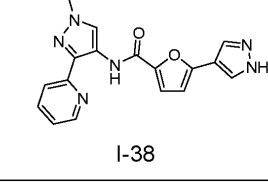
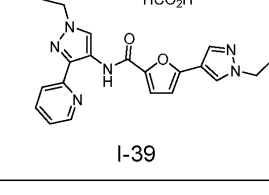
В определенных вариантах осуществления любой из вышеприведенных формул каждый из R^4 , R^6 , R^7 представляет собой H, галоген или галогеналкил; R^5 представляет собой H, галоген, галогеналкил, алкокси или $\text{N}(\text{R}^d\text{R}^d)$, где каждый R^d независимо является таким, как определено ранее; каждый из R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} представляет собой H; и как R^8 , так и R^9 представляет собой H, или один из R^8 и R^9 представляет собой H, а другой представляет собой метил или трифторметил, или как R^8 , так и R^9 представ-

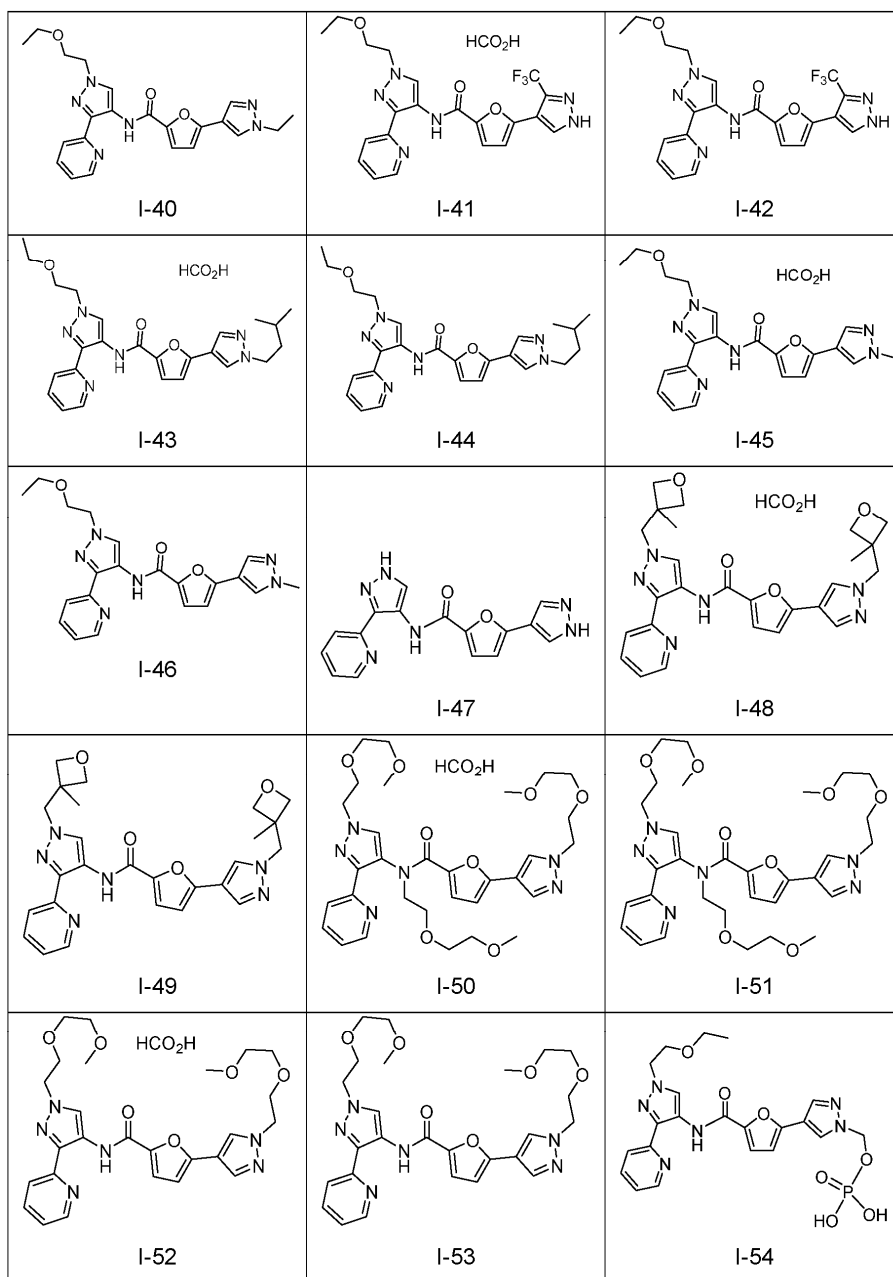
ляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой H, F или CF_3 .

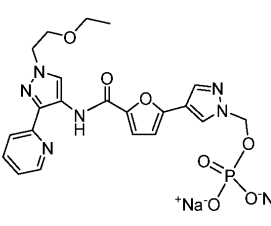
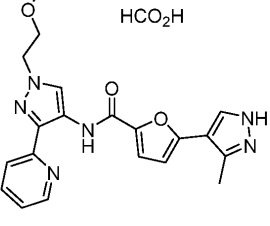
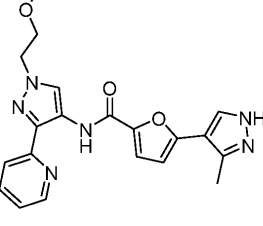
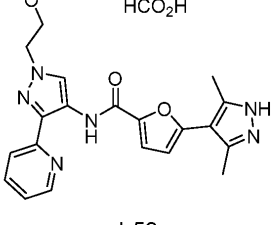
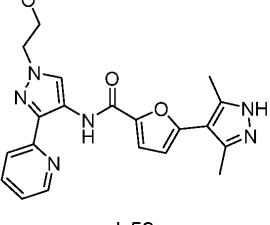
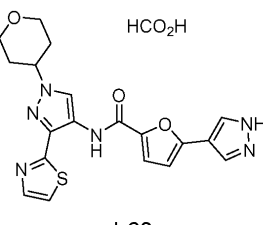
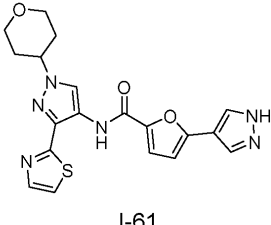
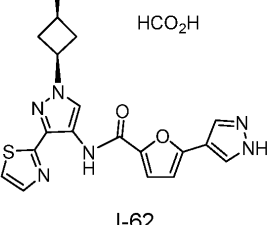
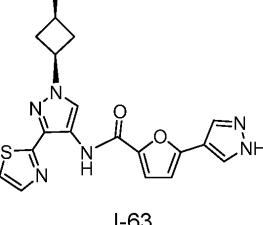
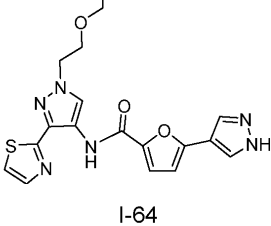
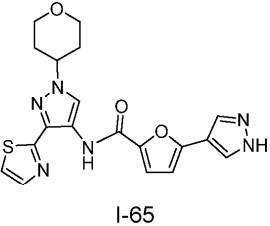
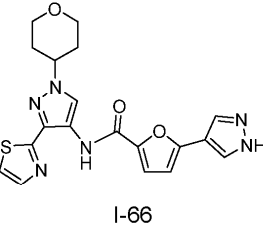
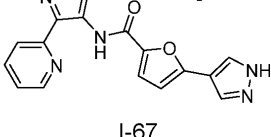
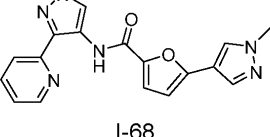
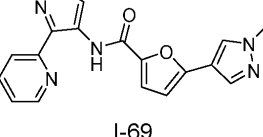
Некоторые иллюстративные соединения согласно формуле 1 включают:

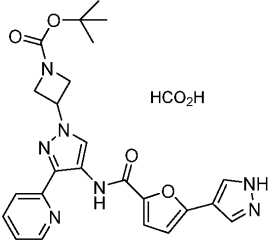
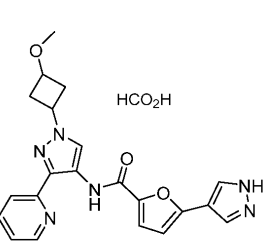
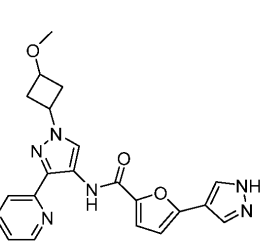
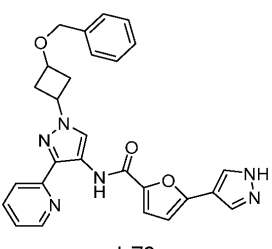
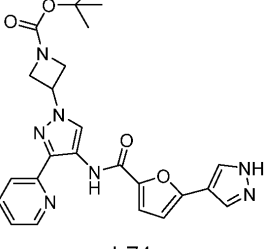
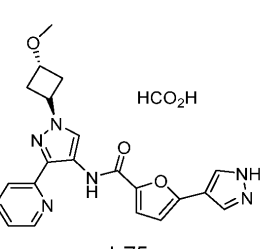
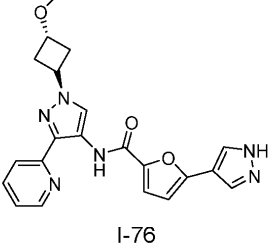
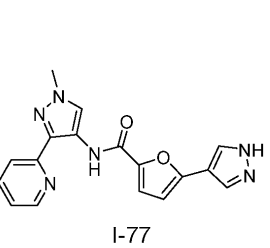
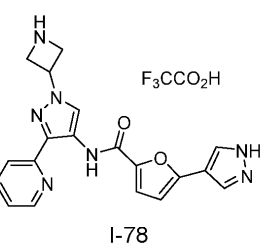
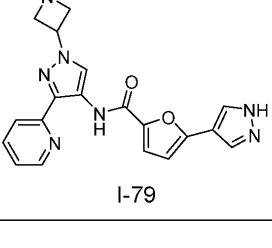
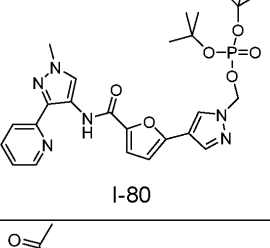
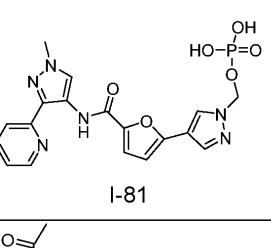
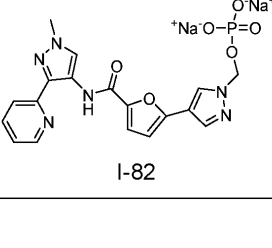
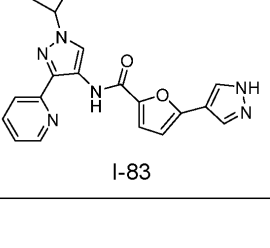
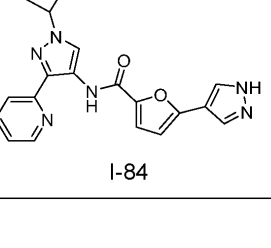


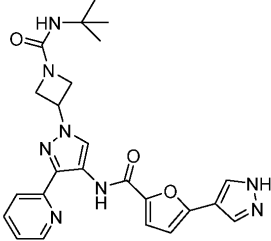
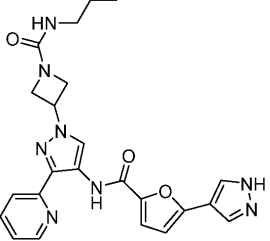
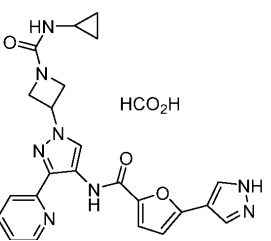
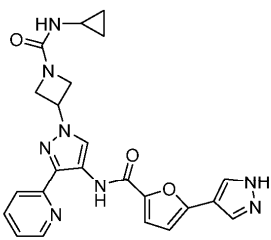
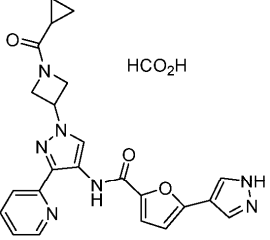
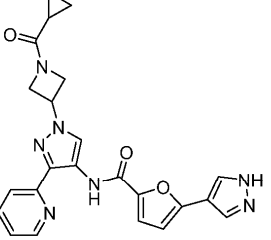
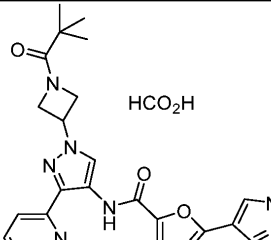
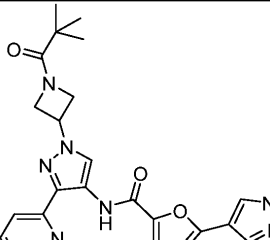
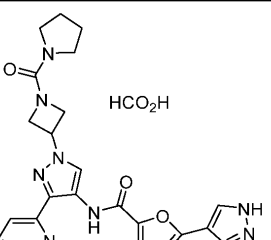
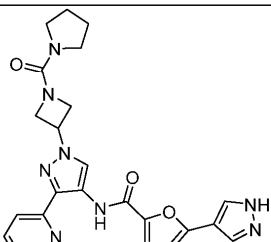
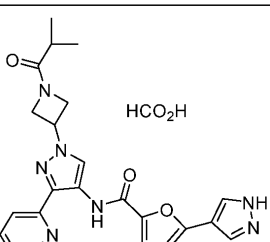
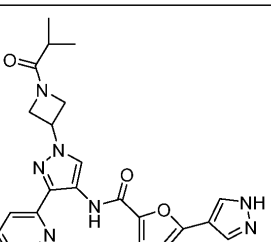
 I-13	 I-14	 I-15
 I-16	 I-17	 I-18
 I-19	 I-20	 I-21
 I-22	 I-23	 I-24

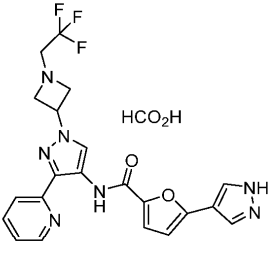
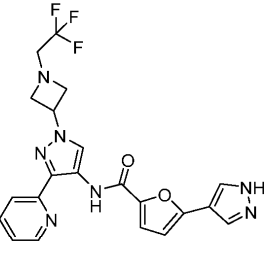
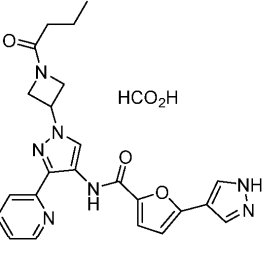
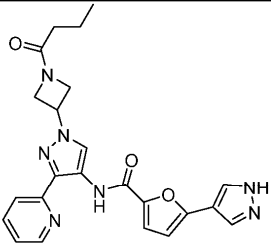
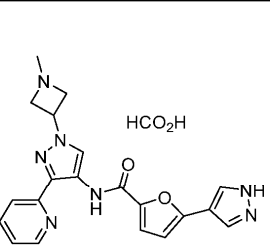
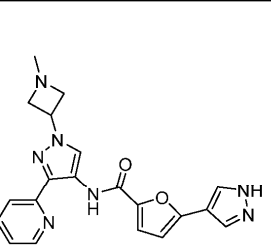
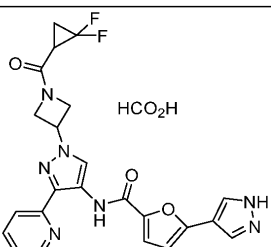
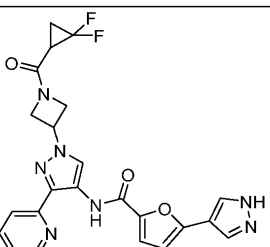
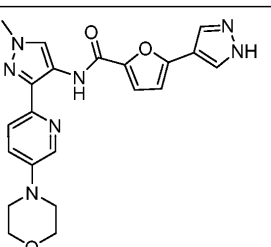
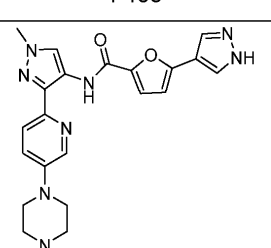
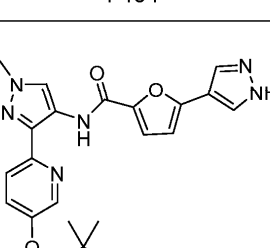
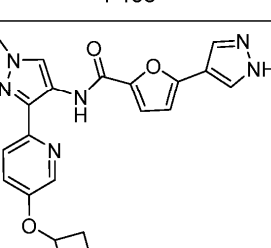
 I-25	 I-26	 I-27
 I-28	 I-29	 I-30
 I-31	 I-32	 I-33
 I-34	 I-35	 I-36
 I-37	 I-38	 I-39

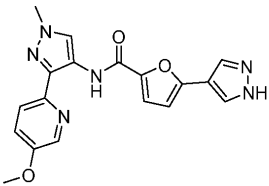
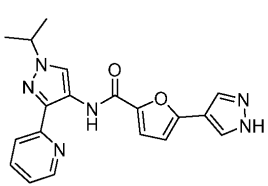
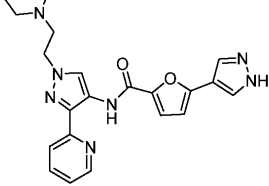
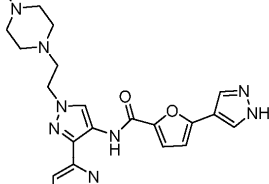
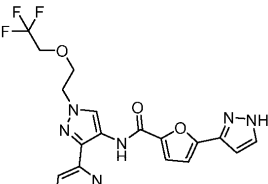
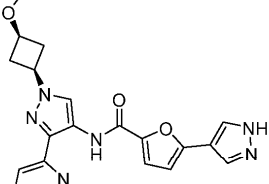
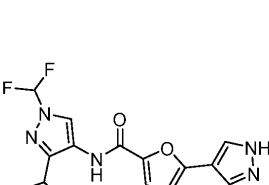
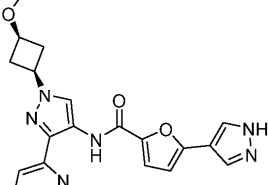
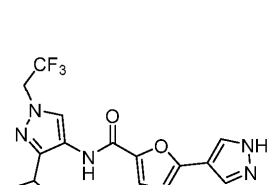
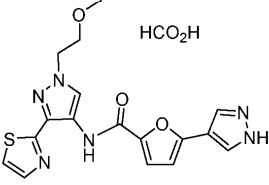
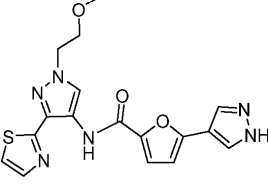
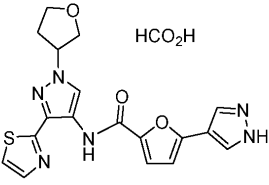
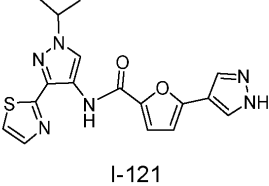
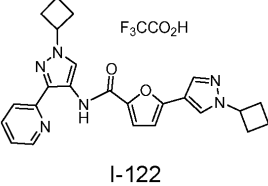
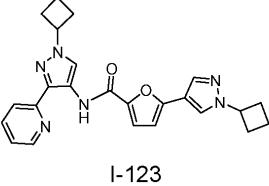


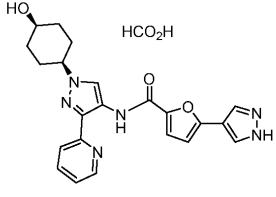
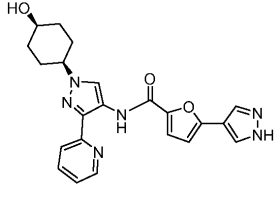
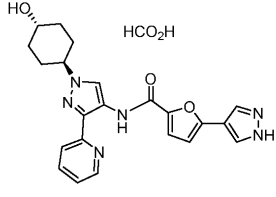
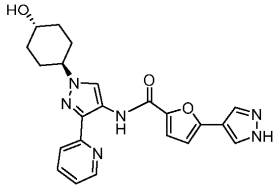
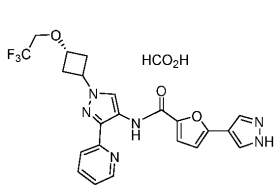
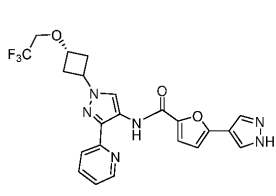
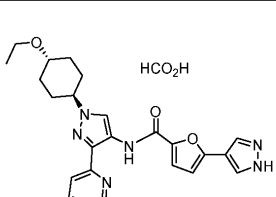
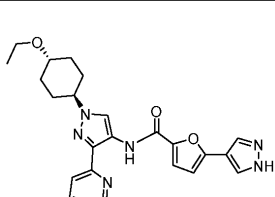
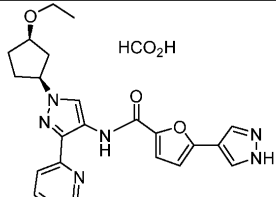
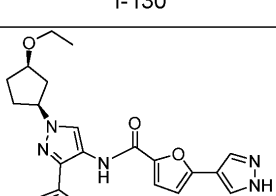
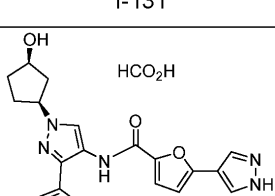
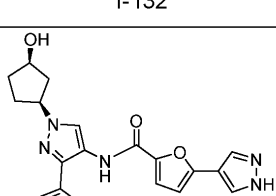
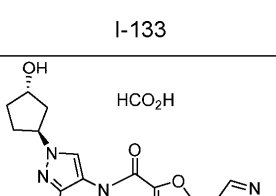
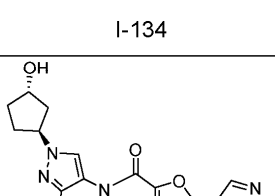
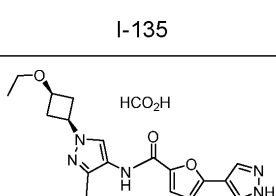
 I-55	 I-56	 I-57
 I-58	 I-59	 I-60
 I-61	 I-62	 I-63
 I-64	 I-65	 I-66
 I-67	 I-68	 I-69

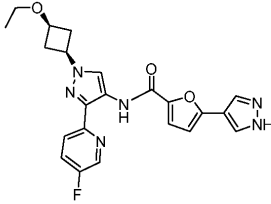
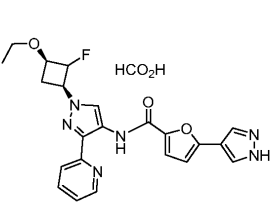
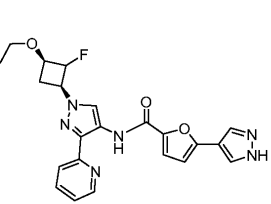
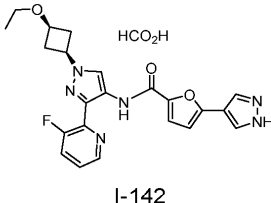
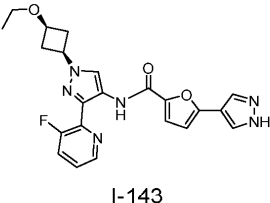
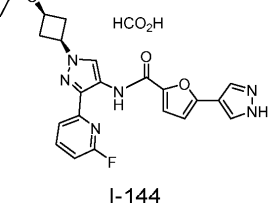
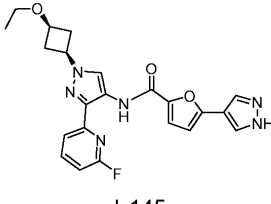
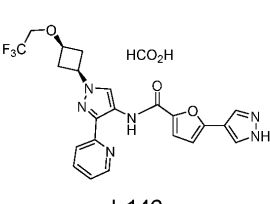
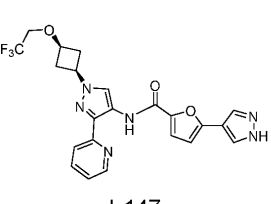
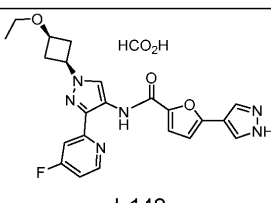
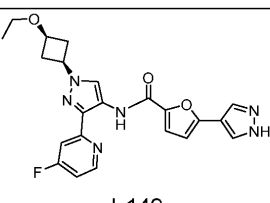
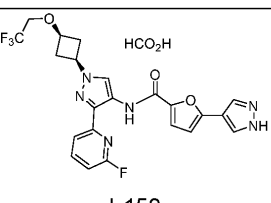
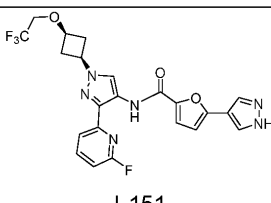
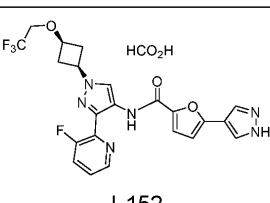
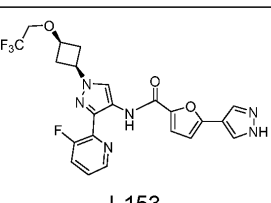
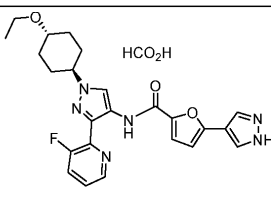
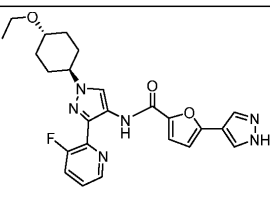
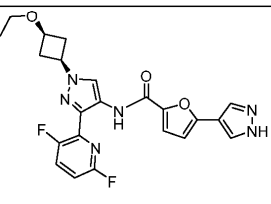
 I-70	 I-71	 I-72
 I-73	 I-74	 I-75
 I-76	 I-77	 I-78
 I-79	 I-80	 I-81
 I-82	 I-83	 I-84

 I-85	 I-86	 I-87
 I-88	 I-89	 I-90
 I-91	 I-92	 I-93
 I-94	 I-95	 I-96

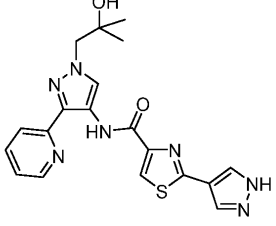
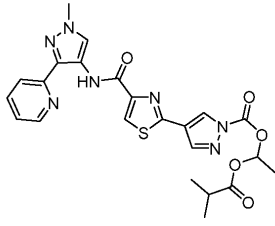
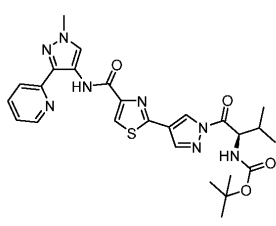
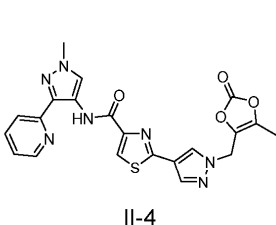
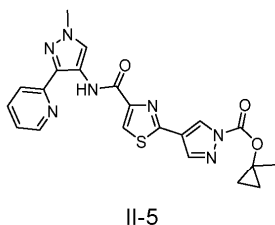
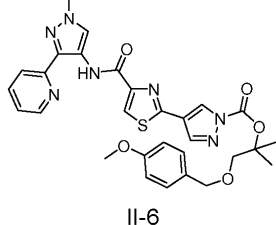
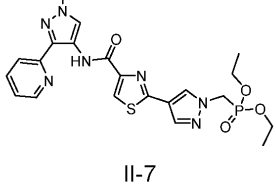
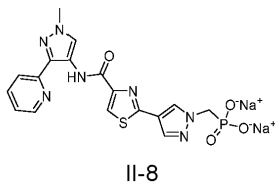
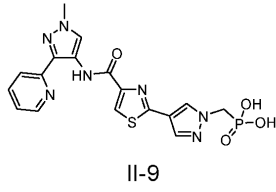
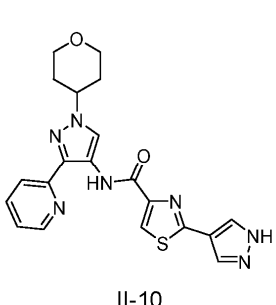
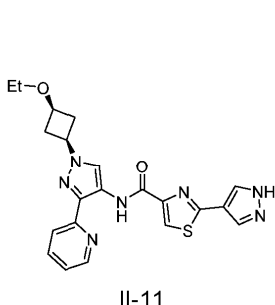
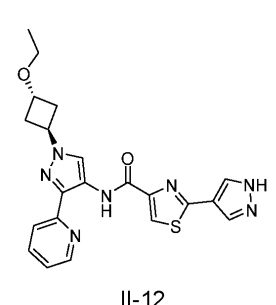
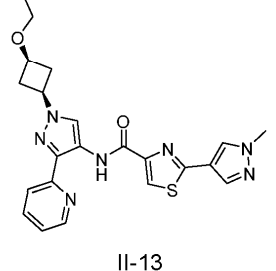
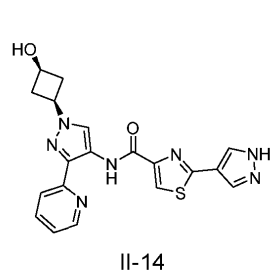
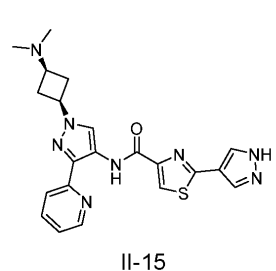
 HCO₂H I-97	 HCO₂H I-98	 HCO₂H I-99
 I-100	 HCO₂H I-101	 I-102
 HCO₂H I-103	 I-104	 I-105
 I-106	 I-107	 I-108

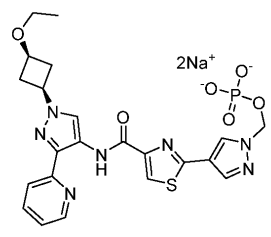
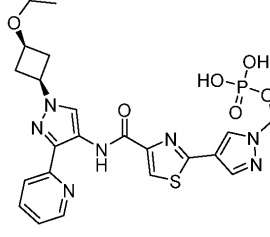
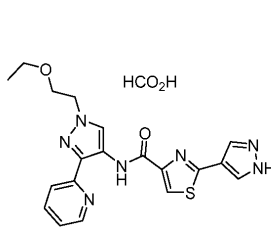
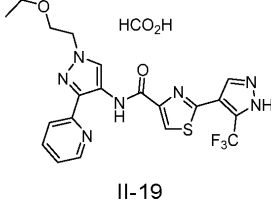
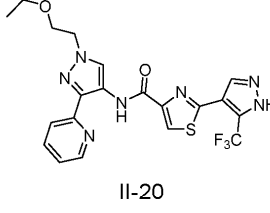
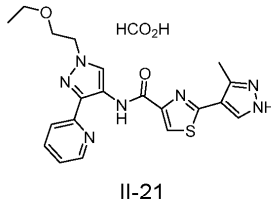
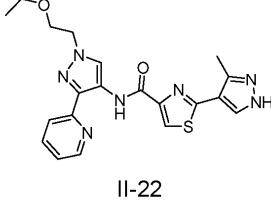
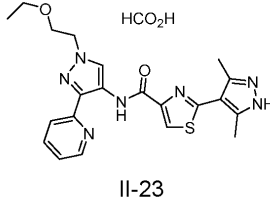
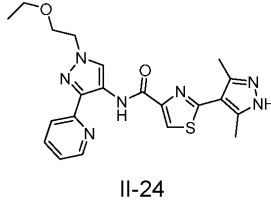
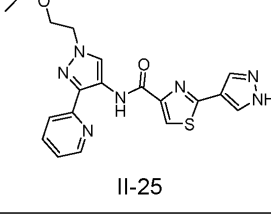
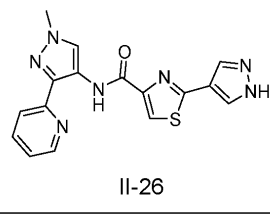
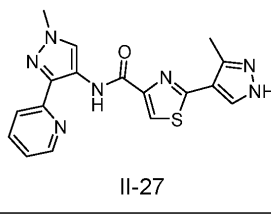
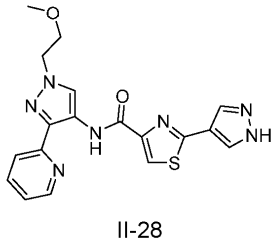
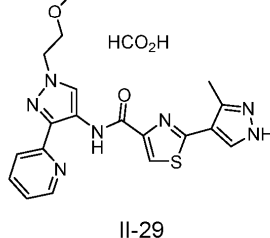
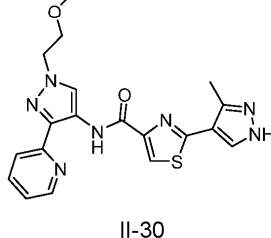
 I-109	 I-110	 I-111
 I-112	 I-113	 I-114
 I-115	 I-116	 I-117
 I-118 HCO₂H	 I-119 HCO₂H	 I-120 HCO₂H
 I-121 F₃CCO₂H	 I-122 F₃CCO₂H	 I-123 F₃CCO₂H

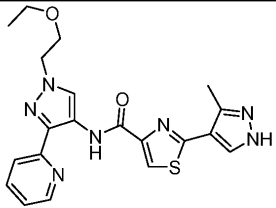
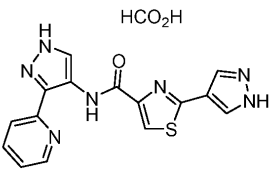
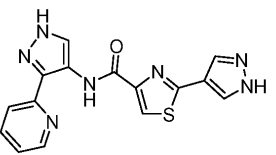
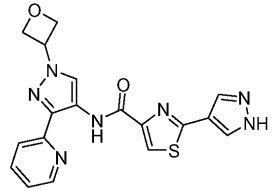
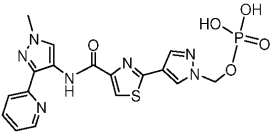
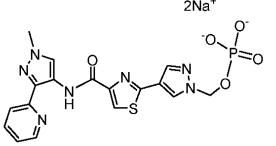
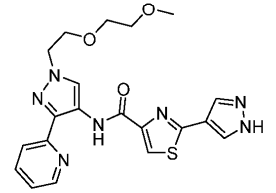
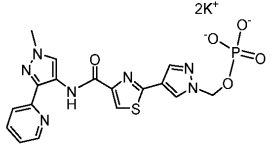
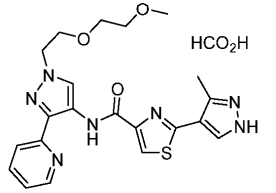
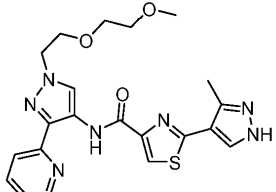
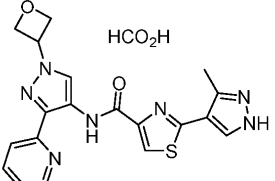
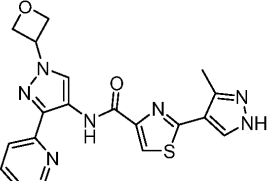
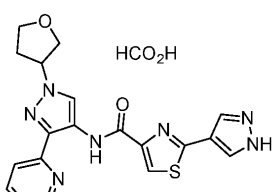
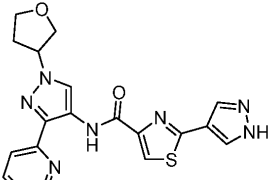
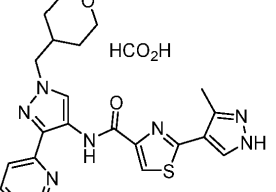
 I-124	 I-125	 I-126
 I-127	 I-128	 I-129
 I-130	 I-131	 I-132
 I-133	 I-134	 I-135
 I-136	 I-137	 I-138

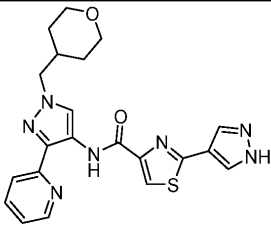
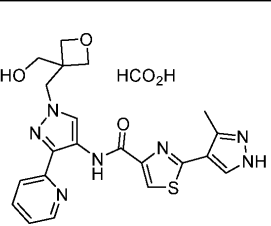
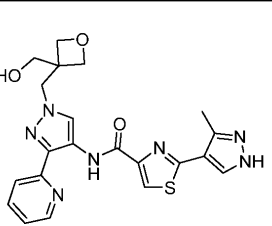
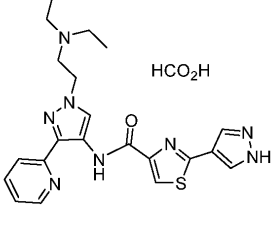
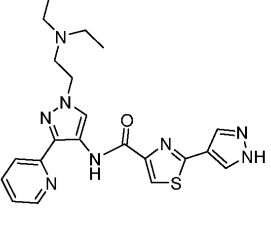
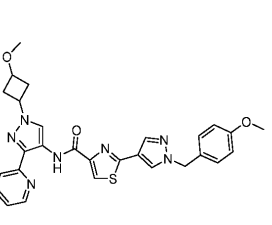
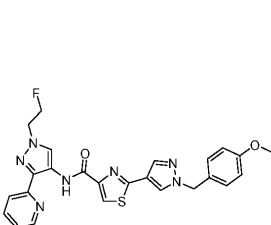
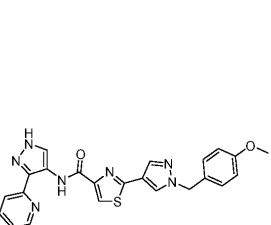
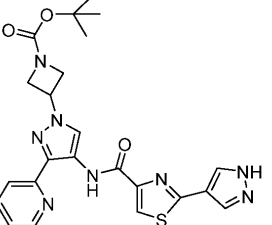
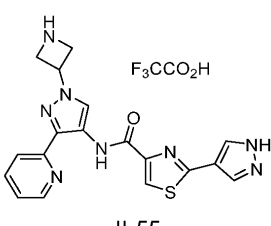
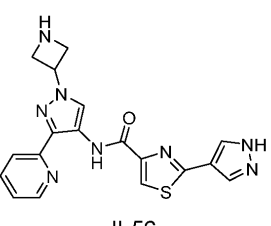
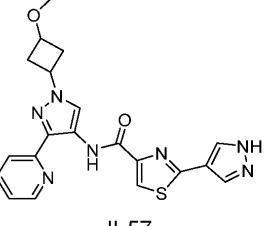
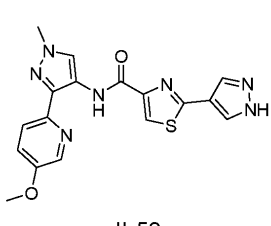
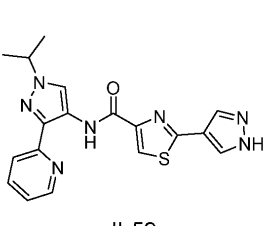
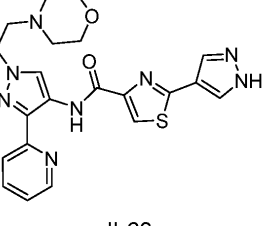
 I-139	 I-140	 I-141
 I-142	 I-143	 I-144
 I-145	 I-146	 I-147
 I-148	 I-149	 I-150
 I-151	 I-152	 I-153
 I-154	 I-155	 I-156

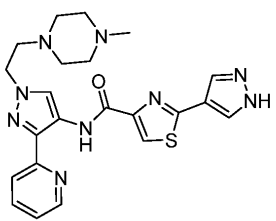
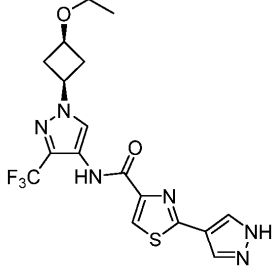
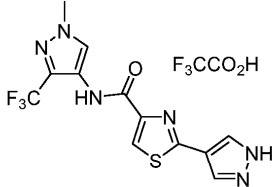
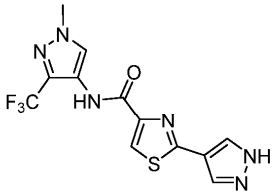
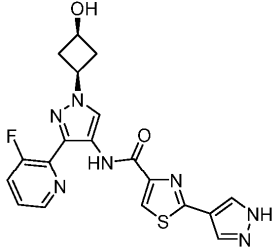
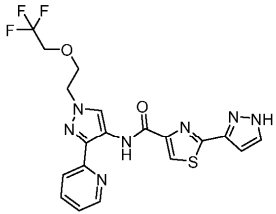
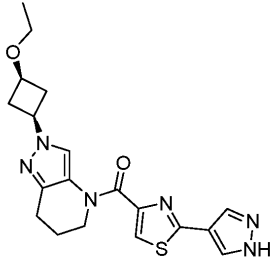
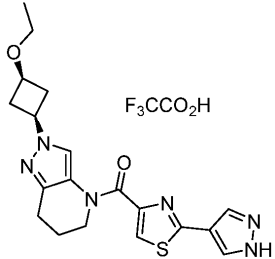
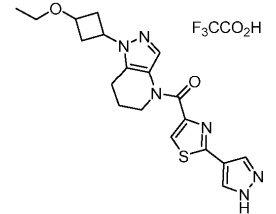
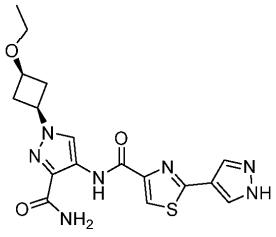
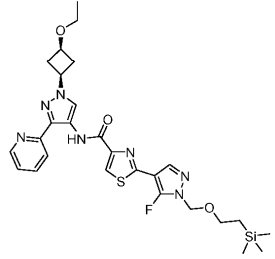
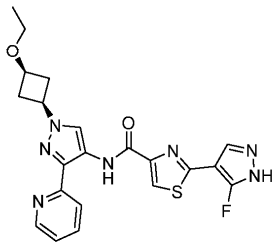
В других вариантах осуществления соединение согласно формуле 1 выбрано из:

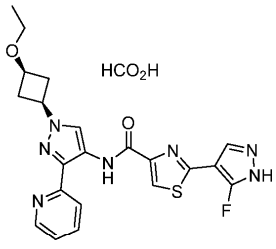
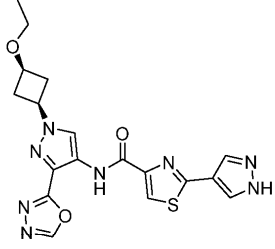
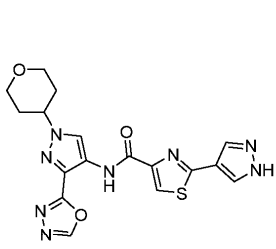
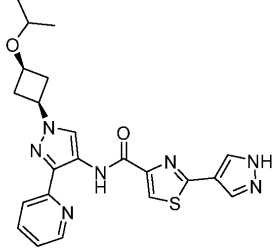
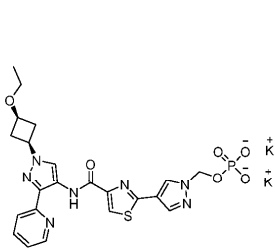
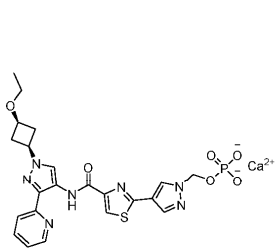
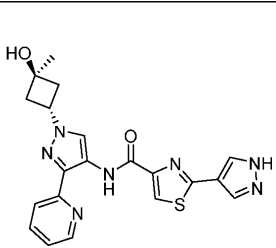
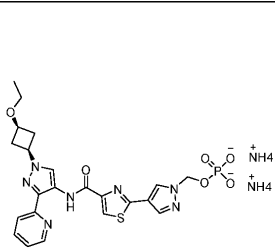
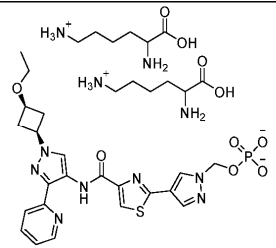
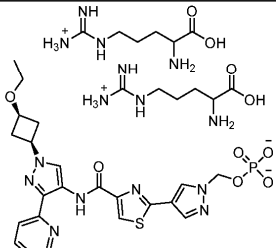
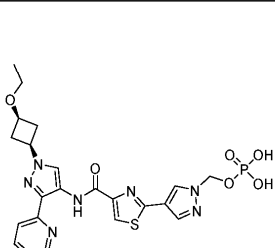
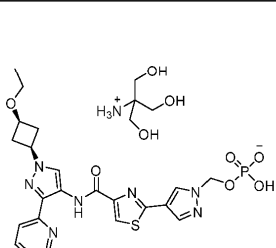
 II-1	 II-2	 II-3
 II-4	 II-5	 II-6
 II-7	 II-8	 II-9
 II-10	 II-11	 II-12
 II-13	 II-14	 II-15

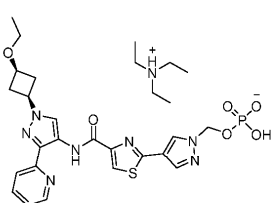
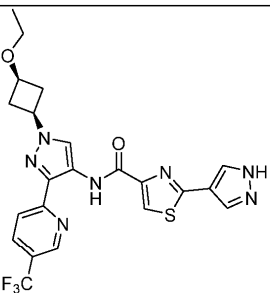
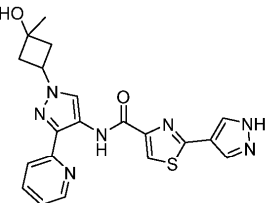
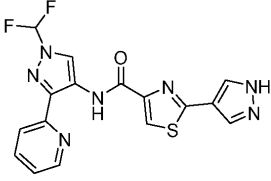
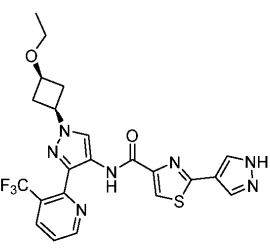
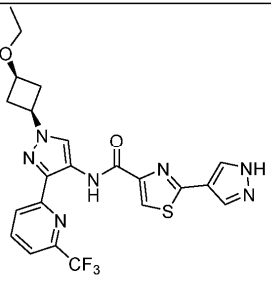
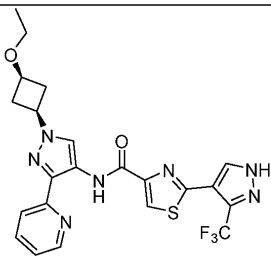
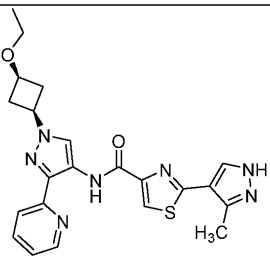
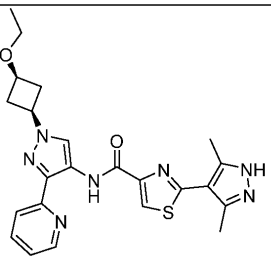
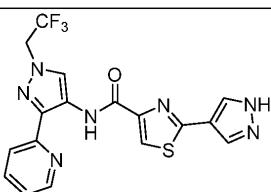
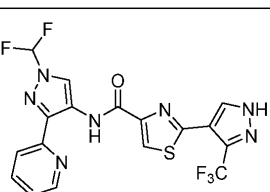
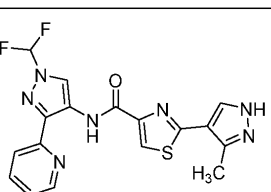
 II-16	 II-17	 II-18
 II-19	 II-20	 II-21
 II-22	 II-23	 II-24
 II-25	 II-26	 II-27
 II-28	 II-29	 II-30

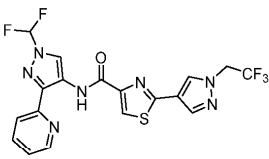
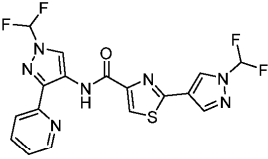
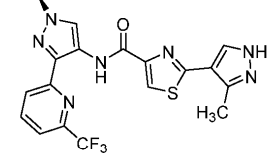
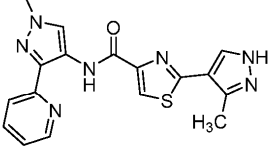
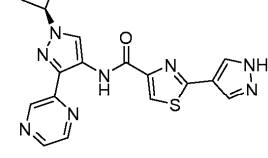
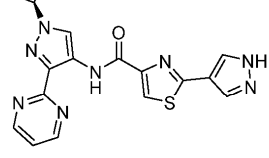
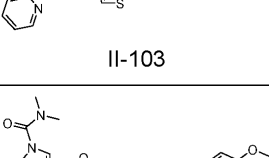
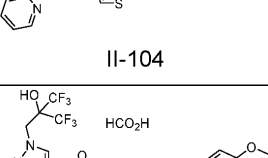
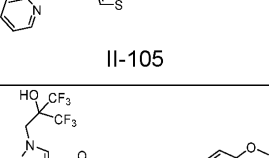
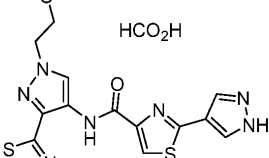
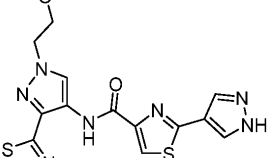
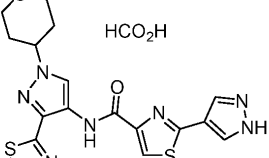
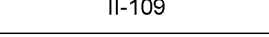
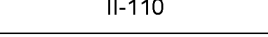
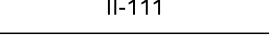
 II-31	 II-32	 II-33
 II-34	 II-35	 II-36
 II-37	 II-38	 II-39
 II-40	 II-41	 II-42
 II-43	 II-44	 II-45

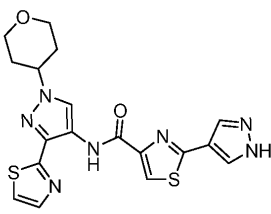
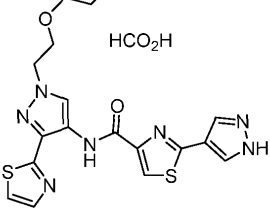
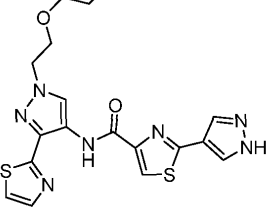
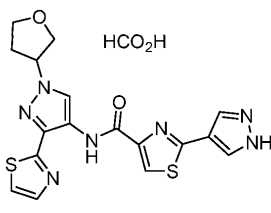
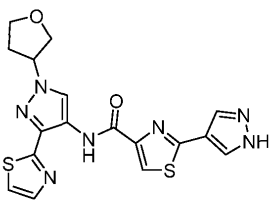
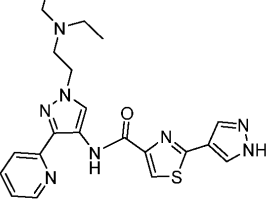
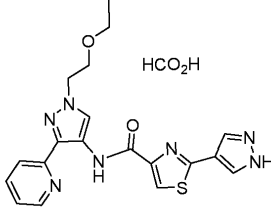
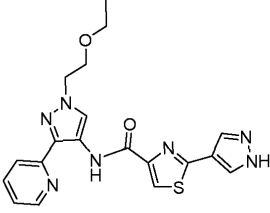
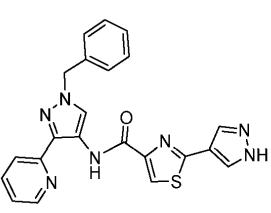
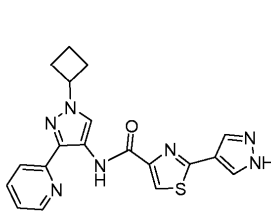
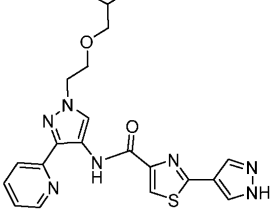
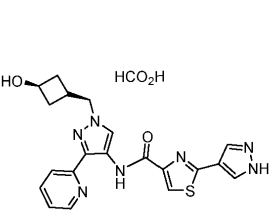
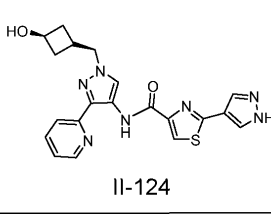
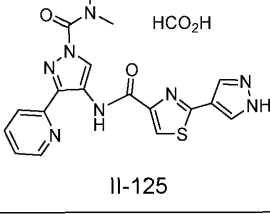
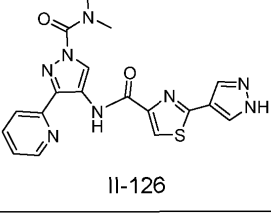
 II-46	 II-47	 II-48
 II-49	 II-50	 II-51
 II-52	 II-53	 II-54
 II-55	 II-56	 II-57
 II-58	 II-59	 II-60

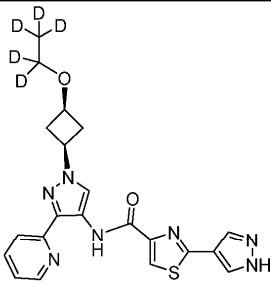
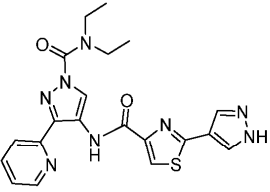
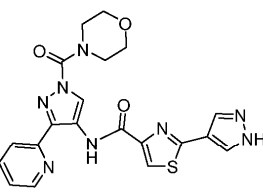
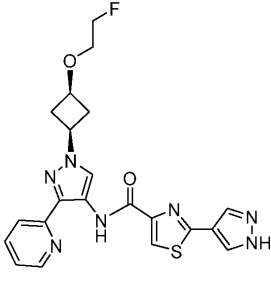
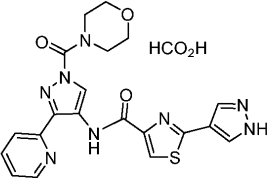
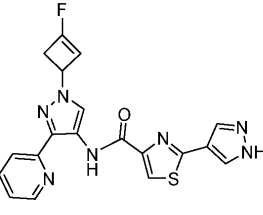
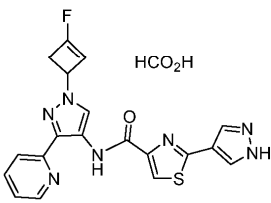
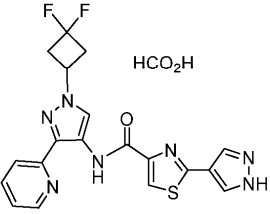
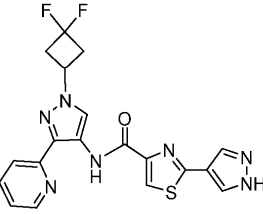
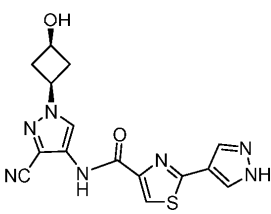
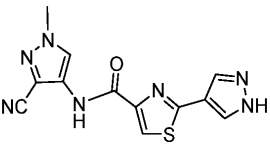
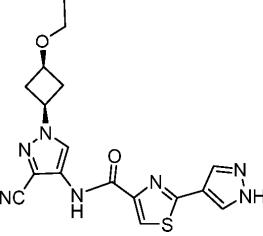
 II-61	 II-62	 II-63
 II-64	 II-65	 II-66
 II-67	 II-68	 II-69
 II-70	 II-71	 II-72

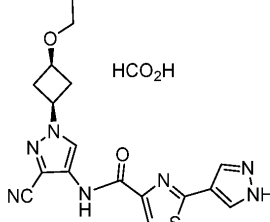
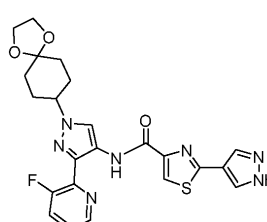
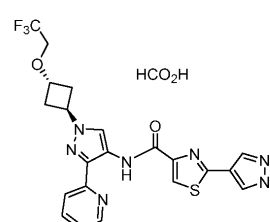
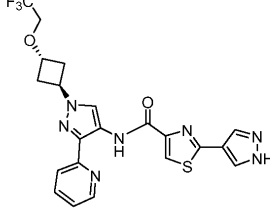
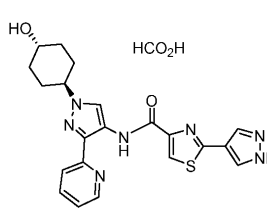
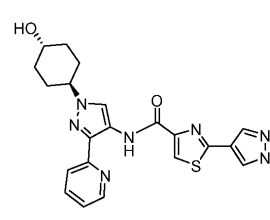
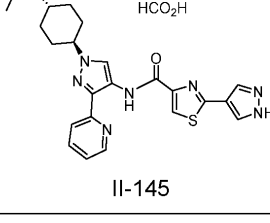
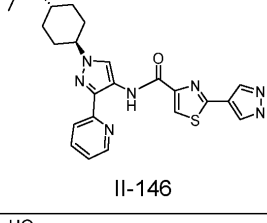
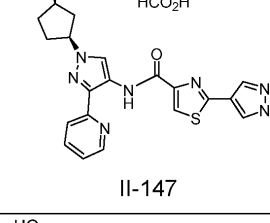
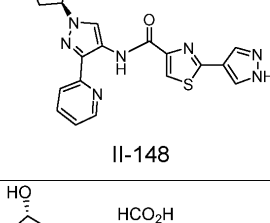
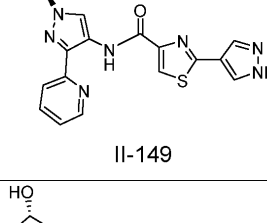
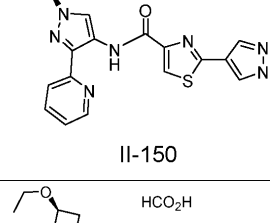
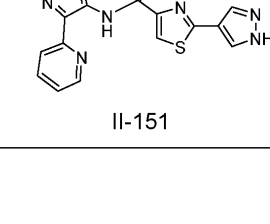
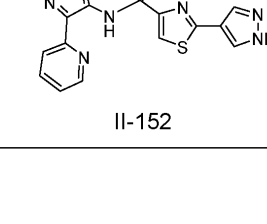
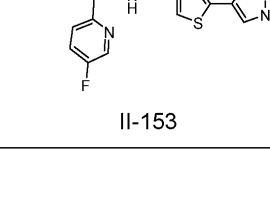
 II-73	 II-74	 II-75
 II-76	 II-77	 II-78
 II-79	 II-80	 II-81
 II-82	 II-83	 II-84

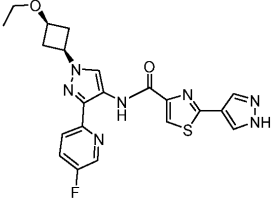
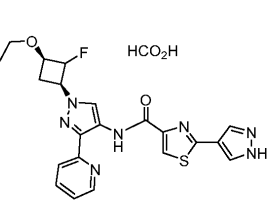
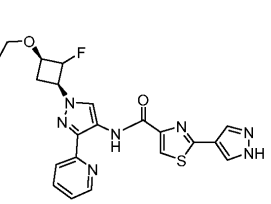
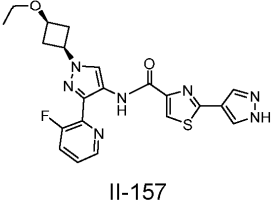
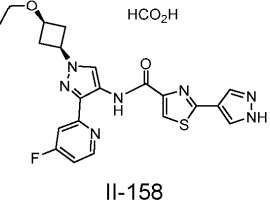
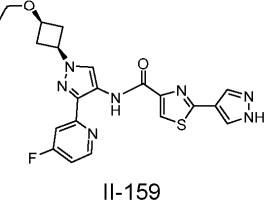
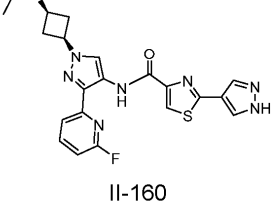
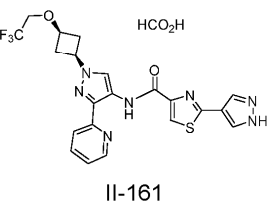
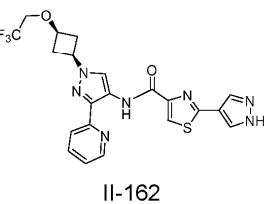
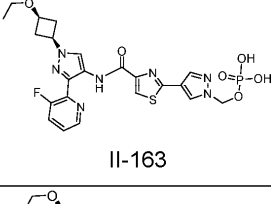
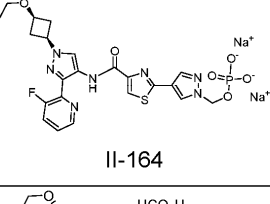
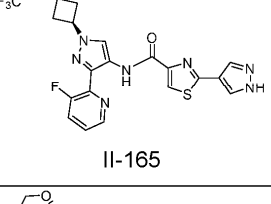
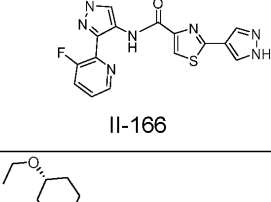
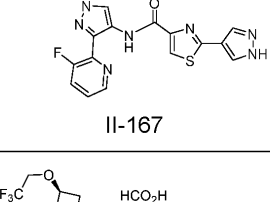
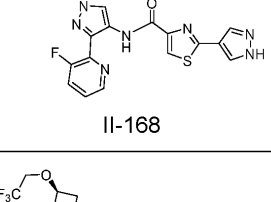
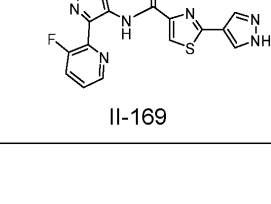
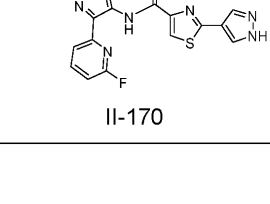
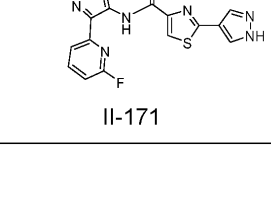
 II-85	 II-86	 II-87
 II-88	 II-89	 II-90
 II-91	 II-92	 II-93
 II-94	 II-95	 II-96

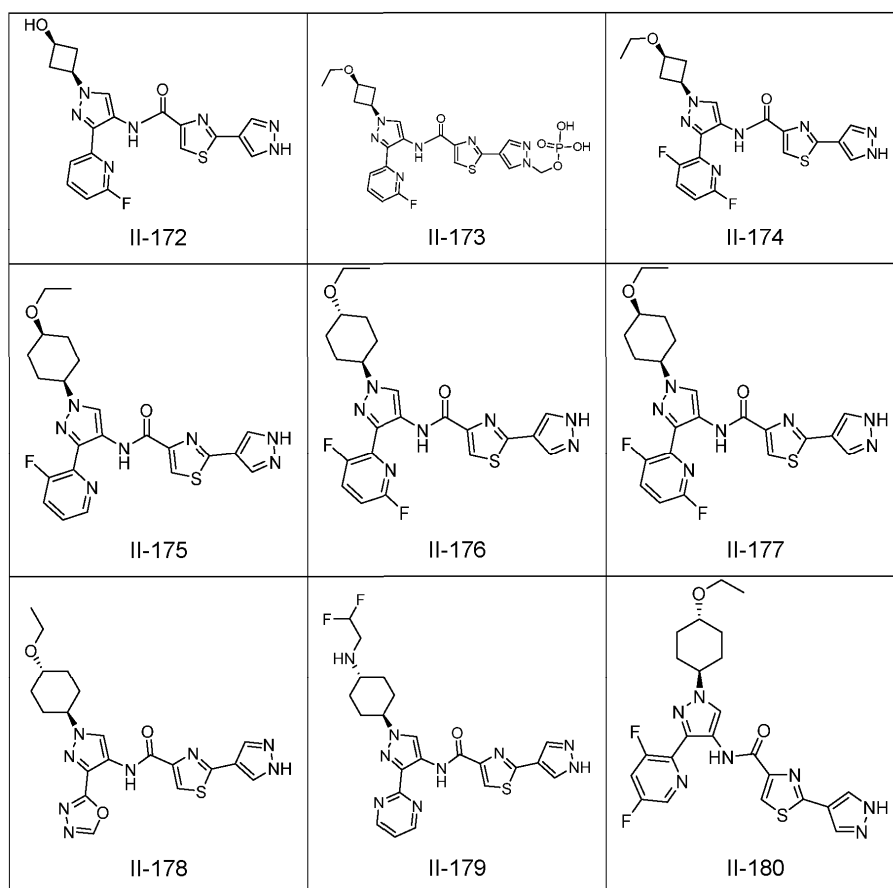
 II-97	 II-98	 II-99
 II-100	 II-101	 II-102
 II-103	 II-104	 II-105
 II-106	 II-107	 II-108
 II-109	 II-110	 II-111

 II-112	 II-113	 II-114
 II-115	 II-116	 II-117
 II-118	 II-119	 II-120
 II-121	 II-122	 II-123
 II-124	 II-125	 II-126

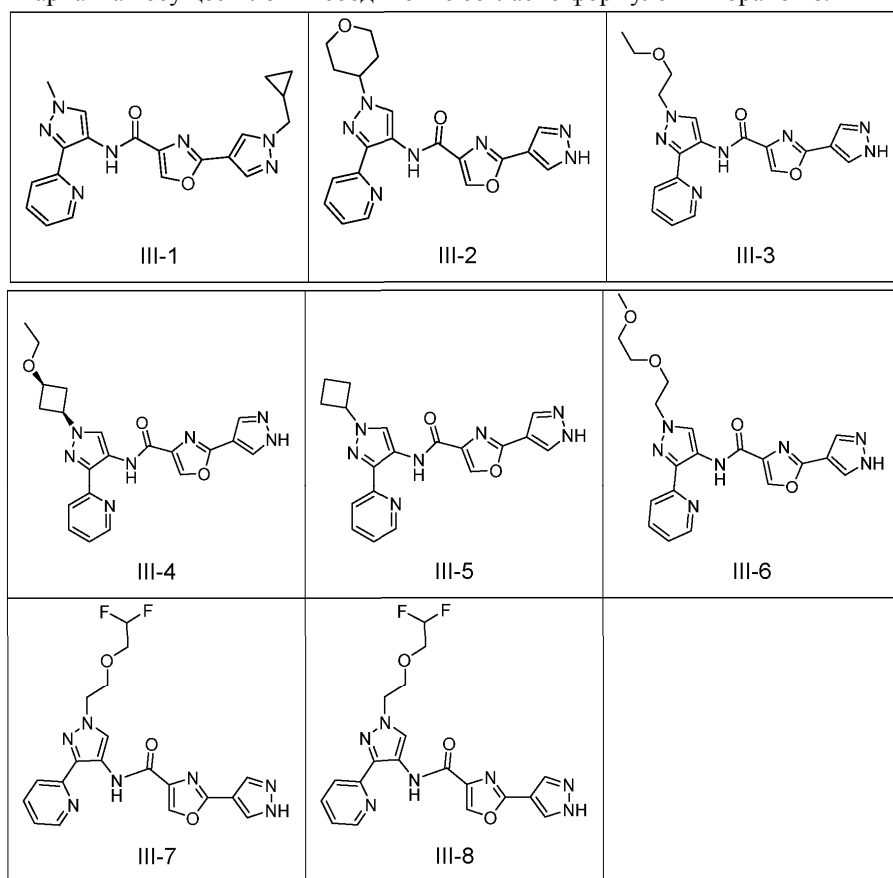
 II-127	 II-128	 II-129
 II-130	 II-131	 II-132
 II-133	 II-134	 II-135
 II-136	 II-137	 II-138

 HCO₂H II-139	 HCO₂H II-140	 HCO₂H II-141
 HCO₂H II-142	 HCO₂H II-143	 HCO₂H II-144
 HCO₂H II-145	 HCO₂H II-146	 HCO₂H II-147
 HCO₂H II-148	 HCO₂H II-149	 HCO₂H II-150
 HCO₂H II-151	 HCO₂H II-152	 HCO₂H II-153

 II-154	 II-155	 II-156
 II-157	 II-158	 II-159
 II-160	 II-161	 II-162
 II-163	 II-164	 II-165
 II-166	 II-167	 II-168
 II-169	 II-170	 II-171



В других вариантах осуществления соединение согласно формуле 1 выбрано из:



Иллюстративные соединения согласно формуле 1 включают:

- I-1: 2,2,2-трифторацетат N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-2: N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-3: N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-4: *трет*-бутил-4-(5-((1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат;
- I-5: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-6: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида муравьиной кислоты;
- I-7: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-8: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-9: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-10: ди-*трет*-бутил-((4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)фосфат;

- I-11: *трет*-бутил-((4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)гидрофосфат;
- I-12: (4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат;
- I-13: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-14: (4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат натрия;
- I-15: N-(1-(2-гидроксиэтил)-3-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-16: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-17: хлористоводородная соль N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-18: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-19: 1-(изобутирилокси)этил-4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат;
- I-20: *трет*-бутил-(S)-(1-(4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат;
- I-21: 1-метилциклопропил-4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат;
- I-22: 1-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпропан-2-ил-4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат;
- I-23: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-24: 5-(5-нитро-1H-пиррол-3-ил)-N-(1-(пропоксиметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-25: N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-26: 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-27: N-(1-((1,3-транс)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-28: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

- I-29: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-30: 5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-31: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-32: N-(1-((1,3-цис)-3-гидроксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-33: N-(1-((1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-34: формиат N-(1-((1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-35: динатриевая соль (4-(5-((1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты;
- I-36: (4-(5-((1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат;
- I-37: формиат N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-38: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-39: формиат N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-40: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-41: формиат N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-42: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-43: формиат N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-изопентил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-44: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-изопентил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-45: формиат N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-46: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-47: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-48: формиат 5-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-49: 5-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-50: формиат N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-51: N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-52: формиат 5-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-53: 5-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-54: (4-(5-((1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат;

I-55: (4-(5-((1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат натрия;

I-56: формиат N-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-57: N-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-58: формиат 5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-59: 5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-60: формиат 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-61: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-62: формиат N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-63: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-64: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

- I-65: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-66: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-67: N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты;
- I-68: 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}фуран-2-карбоксамид;
- I-69: 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты;
- I-70: *трет*-бутил-3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат, соль муравьиной кислоты;
- I-71: цис-изомера соли муравьиной кислоты N-{1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-72: цис-изомера N-{1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-73: транс-изомера N-{1-(3-бензилокси)циклобутил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-74: *трет*-бутил-3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат;
- I-75: формиат N-(1-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-76: N-(1-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-77: свободное основание N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-78: TFA-соль N-{1-(азетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-79: N-{1-(азетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-80: ди-*трет*-бутил-[[4-{4-(5-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил}метил]фосфат;
- I-81: [4-{5-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил}-1H-пиразол-1-ил]метилдигидрофосфат;
- I-82: [4-{5-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил}-1H-пиразол-1-ил]метилфосфат натрия;

- I-83: свободное основание N-{1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-84: свободное основание 3-[4-{5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-N-(*трет*-бутил)азетидин-1-карбоксамида;
- I-85: свободное основание 3-[4-{5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-N-изопропилазетидин-1-карбоксамида;
- I-86: свободное основание 3-[4-{5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-N-пропилазетидин-1-карбоксамида;
- I-87: 3-[4-{5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-N-циклопропилазетидин-1-карбоксамид, соль муравьиной кислоты;
- I-88: 3-[4-{5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-N-циклопропилазетидин-1-карбоксамид;
- I-89: N-[1-{1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты;
- I-90: N-[1-{1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-91: N-[1-{1-пивалоилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты;
- I-92: N-[1-{1-пивалоилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-93: 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-{3-(пиридин-2-ил)-1-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-3-ил}-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты;
- I-94: 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-{3-(пиридин-2-ил)-1-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-3-ил}-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-95: N-[1-{1-изобутирилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты;
- I-96: N-[1-{1-изобутирилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-97: TFA-соль N-(1Н-пиразол-4-ил)-N-{3-(пиридин-2-ил)-1-{1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил}-1Н-пиразол-4-ил}фуран-2-карбоксамида;
- I-98: N-(1Н-пиразол-4-ил)-N-{3-(пиридин-2-ил)-1-{1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил}-1Н-пиразол-4-ил}фуран-2-карбоксамид;
- I-99: N-[1-{1-бутирилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты;
- I-100: N-[1-{1-бутирилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-101: N-{1-(1-метилазетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты;

I-102: N-{1-(1-метилазетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-103: N-[1-{1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)азетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты;

I-104: N-[1-{1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)азетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-105: N-(1-метил-3-(5-морфолинопиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-106: N-(1-метил-3-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-107: N-(3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-108: N-(1-метил-3-(5-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-109: N-(3-(5-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-110: N-(1-изопропил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-111: N-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-112: N-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-113: 5-(1H-пиразол-3-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-114: N-(1-((1s,3s)-3-изопропоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-115: N-(1-(диформетил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-116: N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(6-(триформетил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-117: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-118: формиат N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

- I-119: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-120: формиат 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-121: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-122: 2,2,2-трифторацетат 5-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-123: 5-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-124: формиат N-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-125: N-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-126: формиат N-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-127: N-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-128: формиат 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-129: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-130: формиат N-(1-((1r,4r)-4-этоксциклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-131: N-(1-((1r,4r)-4-этоксциклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-132: формиат N-(1-((1S,3R)-3-этоксциклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-133: N-(1-((1S,3R)-3-этоксциклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-134: формиат N-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-135: N-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-136: формиат N-(1-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

- I-137: N-(1-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-138: формиат N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-139: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-140: формиат N-(1-((1S,3R)-3-этокси-2-фторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-141: N-(1-((1S,3R)-3-этокси-2-фторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-142: формиат N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-143: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-144: формиат N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(6-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-145: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(6-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-146: формиат 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-147: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-148: формиат N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(4-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-149: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(4-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-150: формиат N-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-151: N-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-152: формиат N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-153: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-154: формиат N-(1-((1r,4r)-4-этоксициклогексил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;
- I-155: N-(1-((1r,4r)-4-этоксициклогексил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид или
- I-156: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид.

Иллюстративные варианты осуществления соединения согласно формуле 1 также включают:

- II-1: N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-2: 1-(изобутирилокси)этил-4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат;
- II-3: *трет*-бутил-(R)-(3-метил-1-(4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)карбамат;
- II-4: 2-(1-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-5: 1-метилциклопропил-4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат;
- II-6: 1-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпропан-2-ил-4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат;
- II-7: диэтил-((4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфонат;
- II-8: ((4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфонат натрия;
- II-9: ((4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфоновая кислота;
- II-10: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-11: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-12: N-(1-((1,3-транс)-3-этоксциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-13: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-14: N-(1-((1,3-цис)-3-гидроксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-15: N-(1-((1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-16: динатриевая соль (4-(4-((1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты;

II-17: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат;

II-18: соль муравьиной кислоты *N*-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-19: соль муравьиной кислоты *N*-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-20: *N*-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-21: соль муравьиной кислоты *N*-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-22: *N*-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-23: соль муравьиной кислоты 2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-24: 2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-25: *N*-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-26: *N*-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-27: 2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-28: *N*-(1-(2-метоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-29: соль муравьиной кислоты *N*-(1-(2-метоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-30: *N*-(1-(2-метоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-31: *N*-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-32: формиат 2-(1H-пиразол-4-ил)-*N*-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-33: 2-(1H-пиразол-4-ил)-*N*-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

- II-34: *N*-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-35: (4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат;
- II-36: (4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метилфосфат натрия;
- II-37: *N*-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-38: (4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метилфосфат калия;
- II-39: формиат *N*-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-40: *N*-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-41: соль муравьиной кислоты 2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-42: 2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-43: формиат 2-(1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-44: 2-(1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-45: формиат 2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-46: 2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-47: формиат *N*-(1-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-48: *N*-(1-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-49: соль муравьиной кислоты *N*-(1-(2-(диэтиламино)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-50: *N*-(1-(2-(диэтиламино)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-51: 2-(1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

- II-52: N-(1-(2-фторэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-53: 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-54: свободное основание *трет*-бутил-3-[4-{2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата;
- II-55: TFA-соль N-{1-(азетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-56: N-{1-(азетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-57: цис-изомера свободного основания N-{1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-58: N-(3-(5-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-59: N-(1-изопропил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-60: N-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-61: N-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-62: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-63: 2,2,2-трифторацетат N-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-64: N-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-65: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-66: 2-(1H-пиразол-3-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-67: (2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-ил)(2-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-ил)метанон;
- II-68: 2,2,2-трифторацетат (2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-ил)(2-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-ил)метанона;
- II-69: 2,2,2-трифторацетат (2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-ил)(1-(3-этоксициклобутил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-ил)метанона;

- II-70: N-(3-карбамоил-1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-71: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-72: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-73: формиат N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-74: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-75: N-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-76: N-(1-((1s,3s)-3-изопропоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-77: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат калия;
- II-78: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат кальция;
- II-79: N-(1-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-80: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат аммония;
- II-81: 5-амино-5-карбоксипентан-1-аминия (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат;
- II-82: 1-(4-амино-4-карбоксибутил)гуанидиния (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат;
- II-83: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат;
- II-84: 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминия (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилгидрофосфат;
- II-85: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилгидрофосфат триэтиламония;
- II-86: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-87: N-(1-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

- II-88: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-89: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-90: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-91: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-92: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-93: 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-94: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-95: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-96: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-97: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-98: 2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-99: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-100: 2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-101: N-(1-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-3-(пиазин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-102: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-103: формиат 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-104: 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-105: формиат N-(1-(диметилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-106: N-(1-(диметилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-107: формиат 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-108: 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-109: формиат N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-110: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-111: формиат 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-112: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-113: формиат N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-114: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-115: формиат 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-116: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-117: N-(1-(2-(диэтиламино)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-118: формиат N-(1-(2-(2-фторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-119: N-(1-(2-(2-фторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-120: N-(1-бензил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-121: N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-122: N-(1-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-123: формиат N-(1-(((1г,3г)-3-гидроксициклобутил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-124: N-(1-(((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-125: формиат N-(1-(диметилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-126: N-(1-(диметилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-127: N-(1-((1s,3s)-3-(этоксид5)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-128: N-(1-(диэтилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-129: N-(1-(морфолин-4-карбонил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-130: N-(1-((1s,3s)-3-(2-фторэтоксид)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-131: формиат N-(1-(морфолин-4-карбонил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-132: N-(1-(3-фторциклобут-2-ен-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-133: формиат N-(1-(3-фторциклобут-2-ен-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-134: формиат N-(1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-135: N-(1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-136: N-(3-циано-1-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-137: N-(3-циано-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-138: N-(3-циано-1-((1s,3s)-3-этоксид)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-139: формиат N-(3-циано-1-((1s,3s)-3-этоксид)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-140: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-141: формиат 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((1r,3r)-3-(2,2-трифторэтоксид)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

- II-142: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-143: формиат N-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-144: N-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-145: формиат N-(1-((1r,4r)-4-этоксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-146: N-(1-((1r,4r)-4-этоксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-147: формиат N-(1-((1S,3R)-3-этоксциклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-148: N-(1-((1S,3R)-3-этоксциклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-149: формиат N-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-150: N-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-151: формиат N-(1-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-152: N-(1-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-153: формиат N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-154: N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-155: формиат N-(1-((1S,3R)-3-этокси-2-фторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-156: N-(1-((1S,3R)-3-этокси-2-фторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-157: N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;
- II-158: формиат N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(4-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-159: N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(4-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-160: N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-161: формиат 2-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтоксциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-162: 2-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтоксциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-163: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат;

II-164: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфат натрия;

II-165: формиат N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтоксциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-166: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтоксциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-167: формиат N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-трифторэтоксциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-168: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1r,3r)-3-(2,2,2-трифторэтоксциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-169: N-(1-((1r,4r)-4-этоксциклогексил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-170: формиат N-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтоксциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-171: N-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтоксциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-172: N-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-173: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(6-фторпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат;

II-174: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-175: N-(1-((1s,4s)-4-этоксциклогексил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-176: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1r,4r)-4-этоксциклогексил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-177: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1s,4s)-4-этоксциклогексил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-178: N-(1-((1r,4r)-4-этоксциклогексил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-179: N-(1-((1r,4r)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-3-(пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид или

II-180: N-(3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-1-((1r,4r)-4-этоксциклогексил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид.

В других вариантах осуществления соединение согласно формуле 1 представляет собой:

III-1: 2-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

III-2: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

III-3: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

III-4: N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

III-5: N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

III-6: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид;

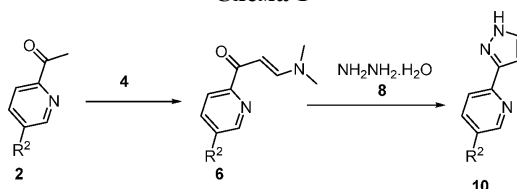
III-7: N-(1-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид или

III-8: N-(1-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид.

В. Синтез.

Раскрытые пиразольные соединения можно получать, как показано в качестве примера ниже и как будет понятно специалисту в области органического синтеза. Иллюстративный синтез может включать следующую 1-ю стадию реакции в соответствии со схемой 1.

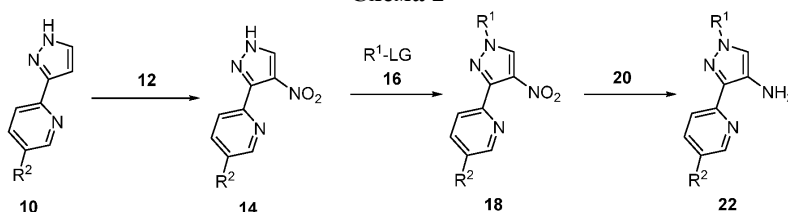
Схема 1



Содержащее ацетильную группу соединение 2 вводят в реакцию с диметилацеталем диметилформамида 4 с образованием промежуточного соединения 6 при температуре, подходящей для способствования протеканию реакции. Подходящая температура, как правило, составляет от 85 до 130°C. Затем промежуточное соединение 6 вводят в реакцию с гидратом гидразина 8 с образованием пиразольного соединения 10. Реакцию осуществляют в подходящем растворителе, например, в спирте, таком как этанол, метанол или изопропанол, и, как правило, нагревают, например до температуры возврата флегмы.

2-я стадия реакции в иллюстративном синтезе представлена ниже в соответствии со схемой 2.

Схема 2



Соединение 10 подвергают нитрованию с применением подходящего нитрующего реагента или смеси реагентов 12 с образованием соединения 14. Подходящие для нитрования условия включают проведение реакции соединения 10 с азотной кислотой, такой как дымящая азотная кислота, необязательно в присутствии серной кислоты. Как правило, соединение 10 и азотную кислоту медленно добавляют друг к другу. Можно применять охлаждение, такое как с помощью бани со льдом, для поддержания температуры реакции в пределах подходящего диапазона, такого как от приблизительно 0 до менее 50°C, от 0 до 20°C или от 0 до 10°C. После завершения добавления обеспечивают протекание реакции практически до завершения реакции, а также можно обеспечить нагревание до комнатной температуры для способствования протеканию реакции. Необязательно, можно добавлять дополнительный нитрующий реагент или смесь нитрующих реагентов для способствования протеканию реакции до завершения. Затем реакционную смесь гасят, например путем добавления к воде и/или льду, и продукт отделяют или экстрагируют из водного раствора и при необходимости очищают. Методики очистки, подходящие для очистки продукта из любой реакционной смеси, раскрытой в данном документе, включают без ограничения кристаллизацию, дистилляцию и/или хроматографию.

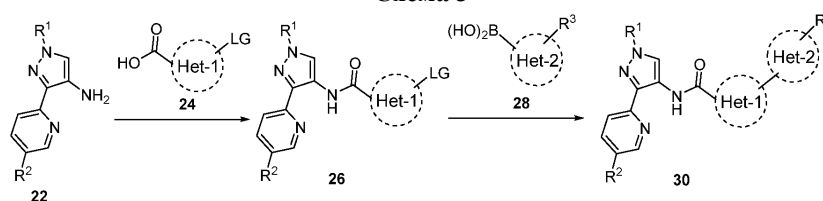
Все еще со ссылкой на схему 2, соединение 14 затем вводят в реакцию с соединением 16 с образованием соединения 18. Соединение 16 содержит необходимый фрагмент R¹ и подходящую уходящую

группу, LG. Подходящие уходящие группы включают любую группу, которая будет выступать в качестве уходящей группы со способствованием добавлению фрагмента R¹ к соединению 14. Подходящие уходящие группы включают без ограничения галогены, как правило, бром, хлор или йод, и тозилатную или мезилатную группы. Соединение 14 вводят в реакцию с соединением 16 в подходящем растворителе и, как правило, в присутствии основания. Подходящие растворители включают любой растворитель, который способствует протеканию реакции, такие как апротонные растворители. Подходящие растворители включают без ограничения DMF, THF, DMSO, ацетонитрил, хлорированные растворители, такие как дихлорметан и хлороформ, DMA, диоксан, N-метилпирролидон или их комбинации. Подходящие основания включают любое основание, которое будет способствовать протеканию реакций, такое как гидрид, как правило, гидрид натрия, или карбонат, такой как карбонат калия, карбонат натрия или карбонат цезия. Реакционную смесь можно нагревать, например до 50, 100°C или выше, как необходимо, или реакция может протекать при комнатной температуре. Затем соединение 18 выделяют из реакционной смеси и при необходимости очищают.

Затем соединение 18 вводят в реакцию с восстанавливающим средством 20, подходящим для восстановления нитро-фрагмента до амина. Подходящие восстанавливающие средства включают без ограничения газообразный водород в присутствии катализатора, такого как палладиевый катализатор; борогидрид, такой как борогидрид натрия, необязательно в присутствии катализатора, такого как никелевый катализатор; металлический цинк в уксусной кислоте или порошок железа в воде или в воде и кислоте. В определенных вариантах осуществления применяют газообразный водород в присутствии катализатора - палладия на угле и в подходящем растворителе, таком как этилацетат или метанол. В некоторых вариантах осуществления применяют комбинацию восстанавливающих средств и/или методик. Например, изначально восстановление осуществляют с применением первого способа, предусматривающего первые восстанавливающие средство и/или методику, но приводящего в результате к смеси продуктов. Первый способ можно повторить и/или можно осуществить второй способ, предусматривающий вторые восстанавливающие средство и/или методику. После завершения реакции, как подтверждено с помощью аналитической методики, такой как LC-MS, TLC или HPLC, соединение-продукт 22 выделяют и при необходимости очищают.

3-я стадия иллюстративной последовательности реакции представлена ниже в соответствии со схемой 3.

Схема 3

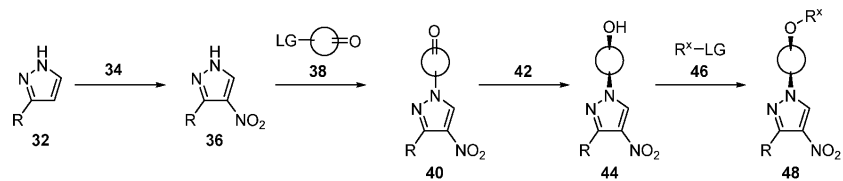


Соединение 22 вводят в реакцию с карбоновой кислотой 24 с образованием соединения 26. Карбоновую кислоту 24 активируют с помощью любого подходящего способа, а затем вводят в реакцию с аминогруппой в соединении 22. Подходящие способы активации включают без ограничения образование хлорангидрида кислоты посредством обработки тионилхлоридом; путем обработки с помощью гексафторфосфата 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида (HATU) и основания, такого как диизопропилэтиламин (DIPEA); путем обработки с помощью карбонилдиимидозола (CDI) или путем обработки с помощью карбодиимида, такого как дициклогексилкарбодиимид (DCC) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC).

Затем соединение 26 вводят в реакцию сочетания с соединением 28 с образованием соединения 30 с применением любой реакции сочетания, подходящей для образования связи между двумя кольцами. В примере выше показано сочетание с бороновой кислотой, где уходящая группа LG в соединении 26, как правило, представляет собой бром или йод. Другие подходящие для сочетания функциональные группы включают триалкилолово или сложные эфиры бороновой кислоты. Реакция сочетания, как правило, протекает в присутствии подходящего катализатора. Для реакции сочетания с бороновой кислотой катализатор, как правило, представляет собой палладиевый катализатор, такой как PdCl₂(dppf)₂, Pd[P(Ph)₃]₂Cl₂, ацетат палладия и трифенилфосфин или тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0). Реакцию осуществляют в присутствии основания, такого как карбонат натрия, калия или цезия, и осуществляют в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как диоксан, диоксан/вода или DME/этанол/вода. Реакционную смесь можно нагревать при подходящей температуре, такой как от 50 до 125°C, как правило, приблизительно 100°C, и/или взбалтывать в течение подходящего периода времени, такого как от 1 ч до 3 дней, от 6 до 24 ч или от 12 до 18 ч для способствования протеканию реакции до завершения. Затем соединение 30 выделяют из реакционной смеси и очищают с помощью подходящей методики.

Альтернативный иллюстративный синтез может включать следующую 1-ю стадию реакции в соответствии со схемой 4.

Схема 4



Соединение 32 подвергают нитрованию с применением подходящего нитрующего реагента или смеси реагентов 34 с образованием соединения 36. Подходящие для нитрования условия включают проведение реакции соединения 32 с азотной кислотой, такой как дымящая азотная кислота, необязательно в присутствии серной кислоты. Как правило, соединение 32 и азотную кислоту медленно добавляют друг к другу. Можно применять охлаждение, такое как с помощью бани со льдом, для поддержания температуры реакции в пределах подходящего диапазона, такого как от приблизительно 0 до менее 50°C, от 0 до 20°C или от 0 до 10°C. После завершения добавления обеспечивают протекание реакции практически до завершения реакции, а также можно обеспечить нагревание до комнатной температуры для способствования протеканию реакции. Необязательно, можно добавлять дополнительный нитрующий реагент или смесь нитрующих реагентов для способствования протеканию реакции до завершения. Затем реакционную смесь гасят, например путем добавления к воде и/или льду, и продукт отделяют или экстрагируют из водного раствора и при необходимости очищают. Методики очистки, подходящие для очистки продукта из любой реакционной смеси, раскрытой в данном документе, включают без ограничения кристаллизацию, дистилляцию и/или хроматографию.

Все еще со ссылкой на схему 4, соединение 36 затем вводят в реакцию с соединением 38 с образованием соединения 40. Соединение 38 содержит необходимое кольцо, такое как циклобутильное, цикlopентильное или циклогексильное кольцо, и подходящую уходящую группу, LG. Подходящие уходящие группы включают любую группу, которая будет выступать в качестве уходящей группы со способствованием добавлению кольца к соединению 36. Подходящие уходящие группы включают без ограничения галогены, как правило, бром, хлор или йод, и тозилатную или мезилатную группы. Соединение 36 вводят в реакцию с соединением 38 в подходящем растворителе и, как правило, в присутствии основания. Подходящие растворители включают любой растворитель, который способствует протеканию реакции, такие как апротонные растворители. Подходящие растворители включают без ограничения DMF, THF, DMSO, ацетонитрил, хлорированные растворители, такие как дихлорметан и хлороформ, DMA, диоксан, N-метилпирролидон или их комбинации. Подходящие основания включают любое основание, которое будет способствовать протеканию реакций, такое как гидрид, как правило, гидрид натрия, или карбонат, такой как карбонат калия, карбонат натрия или карбонат цезия. Реакционную смесь можно нагревать, например до 50, 100°C или выше, как необходимо, или реакция может протекать при комнатной температуре. Затем соединение 40 выделяют из реакционной смеси и при необходимости очищают.

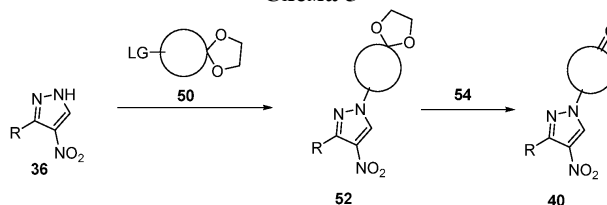
Затем соединение 40 вводят в реакцию с восстанавливающим средством 42, подходящим для восстановления карбонильного фрагмента до гидроксильной группы. Подходящие восстанавливающие средства включают без ограничения борогидрид натрия, гидрид диизобутилалюминия или алюмогидрид лития. Реакцию осуществляют в растворителе, подходящем для способствования протеканию реакции, таком как спирт, в частности, метанол или этанол; THF или диэтиловый эфир. Реакционную смесь можно нагревать, например, до 50, 100°C или выше, как необходимо, охлаждать, например, до ниже 20°C, ниже 10°C, ниже 0°C или еще ниже или реакция может протекать при комнатной температуре. После завершения реакции, как подтверждено с помощью аналитической методики, такой как LC-MS, TLC или HPLC, соединение-продукт 44 выделяют и при необходимости очищают с помощью подходящей методики, такой как колоночная хроматография.

Необязательно, соединение 44 можно вводить в реакцию с соединением 46 с образованием соединения 48. Соединение 46 содержит необходимый фрагмент R^X и подходящую уходящую группу, LG. Подходящие уходящие группы включают любую группу, которая будет выступать в качестве уходящей группы для облегчения добавления фрагмента R^X к соединению 44. Подходящие уходящие группы включают без ограничения галогены, как правило, бром, хлор или йод, и тозилатную или мезилатную группы. Соединение 44 вводят в реакцию с соединением 46 в подходящем растворителе и, как правило, в присутствии основания или другого реагента или реагентов, которые способствуют протеканию реакции. Подходящие растворители включают любой растворитель, который способствует протеканию реакции, такие как апротонные растворители. Подходящие растворители включают без ограничения DMF, THF, DMSO, ацетонитрил, хлорированные растворители, такие как дихлорметан и хлороформ, DMA, диоксан, N-метилпирролидон или их комбинации. Подходящие основания или реагенты, которые способствуют протеканию реакции, включают без ограничения трифлат серебра, 2,6-ди-трет-бутилпиридин, гидрид натрия или их комбинации. Как правило, соединение 46 медленно объединяют с реакционной смесью. Можно применять охлаждение, такое как с помощью бани со льдом, для поддержания температуры реакции в пределах подходящего диапазона, такого как от приблизительно 0 до менее 50°C, от 0 до 20°C

или от 0 до 10°C. После завершения добавления обеспечивают протекание реакции практически до завершения реакции, а также можно обеспечить нагревание до комнатной температуры или реакционную смесь можно нагревать, например, до 50, 100°C или выше для способствования протеканию реакции. После завершения реакции, как подтверждено с помощью аналитической методики, такой как LC-MS, TLC или HPLC, соединение-продукт 48 выделяют и при необходимости очищают с помощью подходящей методики, такой как колоночная хроматография.

В качестве альтернативы, соединение 40 можно получать с помощью иллюстративного пути синтеза в соответствии со схемой 5.

Схема 5

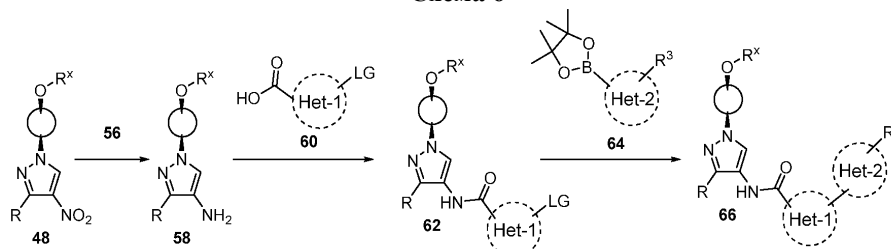


Применительно к схеме 5, соединение 36 вводят в реакцию с соединением 50 с образованием соединения 52. Соединение 50 содержит необходимое кольцо, такое как циклобутильное, цикlopентильное или циклогексильное кольцо, подходящую уходящую группу, LG, и защищенный карбонильный фрагмент, такой как ацеталь или кеталь. В примере выше показан циклический кетальный фрагмент. Подходящие уходящие группы включают любую группу, которая выступает в качестве уходящей группы со способствованием добавлению кольца к соединению 36, и включают без ограничения галогены, как правило, бром, хлор или йод, и тозилатную или мезилатную группы. Соединение 36 вводят в реакцию с соединением 50 в подходящем растворителе и, как правило, в присутствии основания. Подходящие растворители включают любой растворитель, который способствует протеканию реакции, такие как апротонные растворители. Подходящие растворители включают без ограничения DMF, THF, DMSO, ацетонитрил, хлорированные растворители, такие как дихлорметан и хлороформ, DMA, диоксан, N-метилпирролидон или их комбинации. Подходящие основания включают любое основание, которое будет способствовать протеканию реакций, такое как гидрид, как правило, гидрид натрия, или карбонат, такой как карбонат калия, карбонат натрия или карбонат цезия. Реакционную смесь можно нагревать, например до 50, 100°C или выше, как необходимо, или реакция может протекать при комнатной температуре. Затем соединение 52 выделяют из реакционной смеси и при необходимости очищают с помощью подходящей методики, такой как колоночная хроматография.

Затем соединение 52 вводят в реакцию с подходящим реагентом 54 с образованием соединения 40. Реагент 54 может представлять собой любой реагент, подходящий для удаления защитной группы и/или для образования карбонильного фрагмента. В иллюстративном синтезе, показанном на схеме 5, защитная группа представляет собой циклический кеталь, и подходящие реагенты 54 включают без ограничения тозилат пиридиния (PPTS), пара-толуолсульфоновую кислоту, хлористоводородную кислоту или уксусную кислоту. Реакцию осуществляют в растворителе или в смеси растворителей, подходящих для способствования протеканию реакции, таких как ацетон, THF, уксусная кислота, вода или их комбинации. Реакционную смесь можно нагревать, например до 50, 100°C или при температуре возврата флегмы, как необходимо, или реакция может протекать при комнатной температуре. Затем соединение 40 выделяют из реакционной смеси и при необходимости очищают с помощью подходящей методики, такой как колоночная хроматография.

2-я стадия иллюстративной последовательности реакции представлена ниже в соответствии со схемой 6.

Схема 6



Затем соединение 48 вводят в реакцию с восстанавливающим средством 56, подходящим для восстановления нитро-фрагмента до амина. В определенных вариантах осуществления, где необходимое соединение-продукт содержит гидроксильный фрагмент, можно применять соединение 44 вместо соединения 48. Подходящие восстанавливающие средства включают без ограничения газообразный водород в присутствии катализатора, такого как палладиевый катализатор; борогидрид, такой как борогидрид натрия, необязательно в присутствии катализатора, такого как никелевый катализатор; металлический цинк

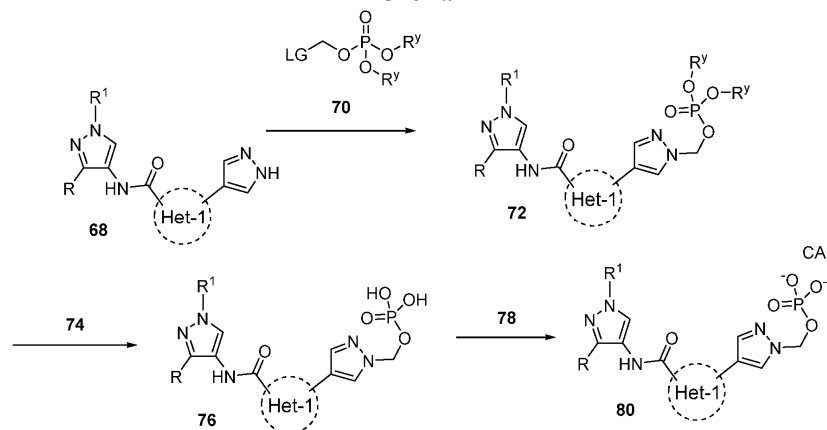
в уксусной кислоте или порошок железа в воде или в воде и кислоте. В определенных вариантах осуществления применяют газообразный водород в присутствии катализатора - палладия на угле и в подходящем растворителе, таком как этилацетат или метанол. В некоторых вариантах осуществления применяют комбинацию восстанавливающих средств и/или методик. Например, изначально восстановление осуществляют с применением первого способа, предусматривающего первое восстанавливающее средство и/или методику, но приводящего в результате к смеси продуктов. Первый способ можно повторить и/или можно осуществить второй способ, предусматривающий второе восстанавливающее средство и/или методику. После завершения реакции, как подтверждено с помощью аналитической методики, такой как LC-MS, TLC или HPLC, соединение-продукт 58 выделяют и при необходимости очищают.

Соединение 58 вводят в реакцию с карбоновой кислотой 60 с образованием соединения 62. Карбоновую кислоту 60 активируют с помощью любого подходящего способа, а затем вводят в реакцию с аминогруппой в соединении 58. Подходящие способы активации включают без ограничения образование хлорангирида кислоты посредством обработки тионилхлоридом; путем обработки с помощью гексафторфосфата 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU) и основания, такого как диизопропилэтиламин (DIPEA); путем обработки с помощью карбонилдиимидозола (CDI) или путем обработки с помощью карбодиимида, такого как дициклогексилкарбодиимид (DCC) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC).

Затем соединение 62 вводят в реакцию сочетания с соединением 64 с образованием соединения 66 с применением любой реакции сочетания, подходящей для образования связи между двумя кольцами. В примере выше показано сочетание со сложным эфиром бороновой кислоты, где уходящая группа LG в соединении 62, как правило, представляет собой бром или йод. Другие подходящие для сочетания функциональные группы включают триалкилолово или бороновые кислоты. Реакция сочетания, как правило, протекает в присутствии подходящего катализатора. Для реакции сочетания со сложным эфиром бороновой кислоты или с бороновой кислотой катализатор, как правило, представляет собой палладиевый катализатор, такой как $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$, ацетат палладия и трифенилфосфин или тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0). Реакцию осуществляют в присутствии основания, такого как карбонат натрия, калия или цезия, и осуществляют в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как диоксан, диоксан/вода или DME/этанол/вода. Реакционную смесь можно нагревать при подходящей температуре, такой как от 50 до 125°C, как правило, приблизительно 100°C, и/или взбалтывать в течение подходящего периода времени, такого как от 1 ч до 3 дней, от 6 до 24 ч или от 12 до 18 ч для способствования протеканию реакции до завершения. Затем соединение 66 выделяют из реакционной смеси и очищают с помощью подходящей методики.

Определенные варианты осуществления могут предусматривать фосфатный фрагмент. На схеме 7 представлен иллюстративный синтез таких определенных вариантов осуществления.

Схема 7



Соединение 68 вводят в реакцию с соединением 70 с образованием соединения 72. Соединение 70 содержит необходимые фрагменты R^y и подходящую уходящую группу, LG. Типичные фрагменты R^y включают без ограничения алифатические, такие как алкил, как правило, метил, этил, пропил, изопропил или трет-бутил; арил; гетероалифатические или гетероциклические фрагменты. Два фрагмента R^y могут быть одинаковыми или разными. Подходящие уходящие группы включают без ограничения галогены, как правило, бром, хлор или йод, и тозилатную или мезилатную группы. Соединение 68 вводят в реакцию с соединением 70 в подходящем растворителе и, как правило, в присутствии основания. Подходящие растворители включают любой растворитель, который способствует протеканию реакции, такие как апротонные растворители. Подходящие растворители включают без ограничения DMF, THF, DMSO, ацетонитрил, хлорированные растворители, такие как дихлорметан и хлороформ, DMA, диоксан, N-метилпирролидон или их комбинации. Подходящие основания включают любое основание, которое будет способствовать протеканию реакций, такое как гидрид, как правило, гидрид натрия, или карбонат, такой как карбонат калия, карбонат натрия или карбонат цезия. Реакционную смесь можно нагревать,

например до 50, 100°C или выше, как необходимо, или реакция может протекать при комнатной температуре. Затем соединение 72 выделяют из реакционной смеси и при необходимости очищают.

Затем соединение 72 вводят в реакцию с соединением 74 с образованием соединения 76. Соединение 74 может представлять собой любое соединение, подходящее для образования кислотных фрагментов в соединении 76. Соединение 74 может представлять собой кислотный реагент, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота или бромистоводородная кислота, или оно может представлять собой основной реагент, такой как гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия. Подходящие растворители включают без ограничения хлорированные растворители, такие как дихлорметан и хлороформ, спирты, такие как метанол и этанол, воду или их комбинации. Реакционную смесь можно нагревать, например, до 50, 100°C или выше, как необходимо, охлаждать, например, до ниже 20°C, ниже 10°C, ниже 0°C или еще ниже или реакция может протекать при комнатной температуре. После завершения реакции, как подтверждено с помощью аналитической методики, такой как LC-MS, TLC или HPLC, соединение-продукт 76 выделяют и при необходимости очищают с помощью подходящей методики, такой как путем взбалтывания, например путем перемешивания или обработки ультразвуком, в подходящем растворителе или в системе растворителей. Подходящие растворители или системы растворителей включают без ограничения ацетон/вода, ацетон, диэтиловый эфир или спирт/вода.

Затем соединение 76 вводят в реакцию с соединением 78 с образованием соединения 80, представляющего собой соль. Соединение 78 может представлять собой любое соединение, которое обеспечит подходящий противоион СА для соединения 80, представляющего собой соль, такое как гидроксид кальция, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, аммиак, триметиламин, трис-(гидроксиметил)аминометан или аминокислота, такая как лизин или аргинин. Специалисту в данной области будет понятно, что если противоион СА имеет единичный положительный заряд, как в Na^+ , K^+ , Li^+ или NH_4^+ , то соединение 80 будет содержать два иона СА, тогда как если противоион СА имеет двойной положительный заряд, как в Ca^{2+} , то соединение 80 будет содержать один ион СА.

С. Комбинации терапевтических средств.

Пиразольные соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно, в комбинации друг с другом или в виде дополнения или в комбинации с другими известными видами терапии. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими терапевтическими средствами, пригодными для подлежащего лечению нарушения или состояния. Данные соединения можно вводить одновременно, последовательно в любом порядке, с помощью того же пути введения или с помощью другого пути.

В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой обезболивающее средство, антибиотик, антикоагулянт, антитело, противовоспалительное средство, иммунодепрессант, агонист гуанилатциклазы-С, средство, усиливающее секрецию в кишечнике, противовирусное средство, противораковое средство, противогрибковое средство или их комбинации. Противовоспалительное средство может представлять собой стероидное или нестероидное противовоспалительное средство. В определенных вариантах осуществления нестероидное противовоспалительное средство выбрано из аминосалицилатов, ингибиторов циклооксигеназ, диклофенака, этодолака, фамотодина, фенпрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона, напроксена, оксапрозина, пироксикама, салсалата, сулиндака, толметина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой меркаптопурин, кортикостероид, алкилирующее средство, ингибитор кальциневрина, ингибитор инозинмонофосфат-дегидрогеназы, антилимфоцитарный глобулин, антимоцитарный глобулин, антитело к антигенам Т-клеток или их комбинации. В одном варианте осуществления антитело представляет собой инфликсимаб.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять с другими противораковыми или цитотоксическими средствами. Различные классы противораковых и антинеопластических соединений включают без ограничения алкилирующие средства, ингибиторы обмена веществ, ингибиторы BCL-2, алкалоиды барвинка, таксаны, антибиотики, ферменты, цитокины, координационные комплексы платины, ингибиторы протеасом, замещенное мочевины, ингибиторы киназы, гормоны и антагонисты гормонов и гипометилирующие средства, например, ингибиторы DNMT, такие азациитидин и децитабин. Иллюстративные алкилирующие средства включают без ограничения мехлоретамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, этиленимины, метилмеламины, алкилсульфонаты (например, бусульфан) и кармустин. Иллюстративные ингибиторы обмена веществ включают, в качестве примера, а не для ограничения, аналог фолиевой кислоты метотрексат; аналог пиримидина фторурацил, цитозин-арбинозид; аналоги пурина меркаптопурин, тиогуанин и азатиоприн. Иллюстративные алкалоиды барвинка включают, в качестве примера, а не для ограничения, винбластин, винкристин, паклитаксел и колхицин. Иллюстративные антибиотики включают, в качестве примера, а не для ограничения, актиномицин D, даунорубин и блеомицин. Иллюстративный фермент, эффективный в качестве антинеопластического средства, включает L-аспаргиназу. Иллюстративные координационные соединения включают, в качестве примера, а не для ограничения, цисплатин и карбоплатин. Иллюстра-

тивные гормоны и родственные гормонам соединения включают, в качестве примера, а не для ограничения, аденокортикостероиды преднизон и дексаметазон; ингибиторы ароматазы аминоклотеимид, форместан и анастрозол; прогестинные соединения гидроксипрогестерон капроат, медроксипрогестерон и соединение - антагонист эстрогена тамоксифен.

Данные и другие противораковые соединения описаны в Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) и Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton LL. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011), оба из которых включены посредством ссылки в данный документ.

Среди антител CTLA 4, которые можно применять в комбинации с раскрытыми в настоящем изобретении ингибиторами, представлен ипилимумаб, поставляемый на рынок как YERVOY® компанией Bristol-Myers Squibb.

Другие химиотерапевтические средства для комбинации включают иммуноонкологические средства, такие как ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, например, ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб и ламбролизумаб, и ингибиторы PD-L1, такие как пембролизумаб, MEDI-4736 и MPDL3280A/RG7446. Дополнительные ингибиторы контрольных точек для комбинации с раскрытыми в данном документе соединениями включают средства, направленные против LAG-3, такие как BMS-986016 (MDX-1408).

Дополнительные химиотерапевтические средства для комбинации с раскрытыми в данном документе ингибиторами включают средства, направленные против SLAMF7, такие как гуманизированное моноклональное антитело элотузумаб (BMS-901608), средства, направленные против KIR, такие как направленные против KIR моноклональное антитело лирилумаб (BMS-986015) и средства, направленные против CD137, такие как полностью человеческое моноклональное антитело урелумаб (BMS-663513).

Дополнительные антипролиферативные соединения, пригодные в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают, в качестве примера, а не для ограничения, антитела, направленные против рецепторов фактора роста (например, против Her2) и цитокины, такие как интерферон-α и интерферон-γ, интерлейкин-2 и GM-CSF.

Дополнительные химиотерапевтические средства, пригодные в комбинации с пиразольными соединениями по настоящему изобретению, включают ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб, маризомиб и подобные.

Примеры ингибиторов киназы, которые пригодны в комбинации с раскрытыми в данном документе соединениями, в частности для лечения злокачественных опухолей, включают ингибиторы Btk, такие как ибрутиниб, ингибиторы CDK, такие как палбоциклиб, ингибиторы EGFR, такие как афатиниб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, осимертиниб и вандетиниб, ингибиторы Mek, такие как траметиниб, ингибиторы Raf, такие как дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, ингибиторы VEGFR, такие как акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, пазопаниб, ингибиторы BCR-Abl, такие как босутиниб, дазатиниб, иматиниб и нилотиниб, ингибиторы Syk, такие как фостаматиниб, и ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб. В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство можно выбрать из любого из следующих средств:

обезболивающих средств - морфина, фентанила, гидроморфона, оксикодона, кодеина, ацетаминофена, гидрокодона, бупренорфина, трамадола, венлафаксина, флуипиртина, меперидина, пентазоцина, декстроморамиды, дипипанона;

антибиотиков - аминогликозидов (например, амикацина, гентамицина, канамицина, неомицина, нетелмицина, тобрамицина и паромомицина), карбапенемов (например, эртапенема, дорипенема, имипенема, циластатина и меропенема), цефалоспоринов (например, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепим и цефтобипрол), гликопептидов (например, тейкопланин, ванкомицин и телаванцин), линкозамидов (например, клиндамицин и линкомицин), липопептидов (например, даптомицин), макролидов (азитромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, тролеандомицин, телитромицин и спектиномицин), монобактамов (например, азтреонам), нитрофуранов (например, фуразолидон и нитрофурантоин), пенициллинов (например, амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенициллин G, пенициллин V, пиперациллин, теомоциллин и тикарциллин), комбинаций с

пенициллинами (например, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат), полипептидов (например, бацитрацин, колистин и полимиксин B), хинолонов (например, ципрофлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовой кислоты, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин и темафлоксацин), сульфонамидов (например, мафенид, сульфонамидохризоидин, сульфацетамида, сульфадиазина, сульфадиазина серебра, сульфаметизола, сульфаметоксазола, сульфанилимида, сульфасалазина, сульфизоксазола, триметоприм и триметоприм-

сульфаметоксазола), тетрациклинов (например, демеклоциклина, доксициклина, миноциклина, окситетрациклина и тетрациклина), антимикобактериальных соединений (например, клофазимина, дапсона, капреомицина, циклосерина, этамбутола, этионамида, изониазида, пиразинамида, рифампицина (рифампина), рифабутина, рифапентина и стрептомицина) и других, таких как арсфенамин, хлорамфеникол, фосфомицин, фузидовая кислота, линезолид, метронидазол, мупироцин, платенсимицин, хинуприцин/дальфопристин, рифаксимин, тиамфеникол, тигециклин и тимидазол;

антител - направленных против TNF- α антител, например инфликсимаб (RemicadeTM), адалимумаба, голимумаба, цертолизумаба; антител к антигенам В-клеток, например, ритуксимаба; направленных против IL-6 антител, например, тоцилизумаба; направленных против IL-1 антител, например, анакинра; направленных против PD-1 и/или против PD-L1 антител, например, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; иксекизумаба, бродалумаба, офатумумаба, сирукумаба, кленоликсимаба, клазакиумаба, фезакинумаба, флетикумаба, маврилиумаба, окрелизумаба, сарилумаба, секукинумаба, торализумаба, занолимумаба;

антикоагулянтов - варфарина (CoumadinTM), аценокумарола, фенпрокумона, атроментина, фениндиона, гепарина, фондапаринукса, идрапаринукса, ривароксабана, аписабана, гирудина, лепирудина, бивалирудина, аргатробама, дабигатрана, ксимеллагатрана, батроксобина, гементина;

противовоспалительных средств - стероидов, например будесонида, нестероидных противовоспалительных средств, например, аминсалицилатов (например, сульфасалазина, месаламина, олсалазина и балсалазида), ингибиторов циклооксигеназы (ингибиторов COX-2, таких как рофекоксиб, целекоксиб), диклофенака, этодолака, фамотидина, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, налбуметама, напроксена, оксапрозина, пироксикама, салсаламата, сулиндака, толметина;

иммунодепрессантов - меркаптопурина, кортикостероидов, таких как дексаметазон, гидрокортизон, преднизон, метилпреднизолон и преднизолон, алкилирующих средств, таких как циклофосфамид, ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин, сиролимус и такролимус, ингибиторов инозинмонофосфат-дегидрогеназы (IMPDH), таких как микофенолат, микофенолата мофетил и азатиоприн, и средств, предназначенных для супрессии клеточного иммунитета, при этом оставляя гуморальный иммунный ответ пациента неизменным, в том числе различных антител (например, антилимфоцитарного глобулина (ALG), антимоцитарного глобулина (ATG), моноклональных антител к антигенам Т-клеток (OKT3)) и воздействия излучения. Азатиоприн в настоящее время доступен от Salix Pharmaceuticals, Inc. под торговым названием Azasan; меркаптопурин в настоящее время доступен от Gate Pharmaceuticals, Inc. под торговым названием Purinethol; преднизон и преднизолон в настоящее время доступны от Roxane Laboratories, Inc.; метилпреднизолон в настоящее время доступен от Pfizer; сиролимус (рапамицин) в настоящее время доступен от Wyeth-Ayerst под торговым названием Rapamune; такролимус в настоящее время доступен от Fujisawa под торговым названием Prograf; циклоспорин в настоящее время доступен от Novartis под торговым названием Sandimmune и от Abbott под торговым названием Gengraf; ингибиторы IMPDH, такие как микофенолата мофетил и микофеноловая кислота, в настоящее время доступны от Roche под торговым названием Cellcept и от Novartis под торговым названием Myfortic; азатиоприн в настоящее время доступен от Glaxo Smith Kline под торговым названием Imuran и антитела в настоящее время доступны от Ortho Biotech под торговым названием Orthoclone, от Novartis под торговым названием Simulect (бизиликсимаб) и от Roche под торговым названием Zenarax (даклизумаб); и

агонисты рецептора гуанилатциклазы-С или средства, усиливающие секрецию в кишечнике, например линаклотид, продаются под названием Linzess.

Данные различные средства можно применять в соответствии с их стандартными или обычными дозами, как указано в инструкции по применению препарата, прилагаемой к коммерчески доступным формам лекарственных средств (см. также, инструкцию по применению препарата в издании 2006 г. Настольного справочника врача), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки.

D. Композиции, содержащие пиразольные соединения.

Раскрытые пиразольные соединения можно применять отдельно, в любой комбинации и в комбинации с или в дополнение по меньшей мере к одному второму терапевтическому средству, и дополнительно пиразольные соединения и по меньшей мере одно второе терапевтическое средство можно применять в комбинации с любой подходящей добавкой, пригодной для получения композиций для введения субъекту. Добавки можно включать в фармацевтические композиции для ряда целей, таких как для разбавления композиции для доставки субъекту, для облегчения обработки состава, для придания преимущественных физических свойств составу, для облегчения диспергирования из устройства для доставки, для повышения устойчивости состава (например, антиоксиданты или буфера), для придания приятного или хорошего вкуса или консистенции составу или подобные. Типичные добавки включают в качестве примера и без ограничения фармацевтически приемлемые наполнители; фармацевтически приемлемые носители и/или адъюванты, такие как моно-, ди- и полисахариды, сахароспирты и другие полиолы, такие как лактоза, глюкоза, раффиноза, мелецитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит, крахмал или их комбинации; поверхностно-активные вещества, такие как сорбиты, дифосфатидилхолин и лецитин;

объемообразующие средства; буфера, такие как фосфатные и цитратные буфера; антиадгезивы, такие как стеарат магния; связующие вещества, такие как сахараиды (в том числе дисахарида, такие как сахароза и лактоза), полисахарида (такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, сложные эфиры целлюлозы (такие как гидроксипропилцеллюлоза), желатин, синтетические полимеры (такие как поливинилпирролидон, полиалкиленовые гликоли); вещества для нанесения покрытия (такие как сложные эфиры целлюлозы, в том числе гидроксипропилметилцеллюлоза, шеллак, белок из кукурузы зеин и желатин); способствующие высвобождению добавки (такие как растворимые в кишечнике покрытия); разрыхлители (такие как кроссповидон, сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза и крахмалгликолят натрия); наполнители (такие как двухосновный фосфат кальция, растительные жиры и масла, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, сорбит, карбонат кальция и стеарат магния); ароматизаторы и подсластители (такие как мята, вишня, анис, персик, абрикос или лакрица, малина и ваниль); смазывающие вещества (такие как минералы, в качестве примера тальк или диоксид кремния, жиры, в качестве примера растительный стеарин, стеарат магния или стеариновая кислота); консерванты (такие как антиоксиданты, в качестве примера витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат и селен, аминокислоты, в качестве примера цистеин и метионин, лимонная кислота и цитрат натрия, парабены, в качестве примера метилпарабен и пропилпарабен); красители; добавки для прессования; эмульгирующие средства; средства для инкапсуляции; камеди; средства для грануляции и их комбинации.

III. Способы применения.

A. Заболевания/нарушения.

Раскрытые пиразольные соединения, а также комбинации и/или композиции с ними можно применять для ослабления интенсивности проявлений, лечения или предупреждения ряда заболеваний и/или нарушений. В конкретных вариантах осуществления пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиции с ними можно применять для лечения или предупреждения аутоиммунных заболеваний, воспалительных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений нервной системы, нейродегенеративных нарушений, нарушений, связанных с аллергией, астмы, панкреатита, полиорганной недостаточности, заболеваний почек, нарушений, связанных с агрегацией тромбоцитов, рака, реакций при пересадке, нарушений подвижности сперматозоидов, недостаточности эритроцитов, отторжения трансплантата, повреждений легких, респираторных заболеваний, ишемических состояний, а также бактериальных и вирусных инфекций.

В некоторых вариантах осуществления пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиции с ними можно применять для лечения или предупреждения аллергических заболеваний, амиотрофического бокового склероза (ALS), системной красной волчанки, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительного заболевания кишечника, билиарного цирроза печени, увеита, рассеянного склероза, болезни Крона, язвенного колита, буллезного пемфигоида, саркоидоза, псориаза, аутоиммунного миозита, гранулематоза Вегенера, иктиоза, офтальмопатии Грейвса или астмы.

Пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиции с ними также могут быть пригодными для ослабления интенсивности проявлений, лечения или предупреждения нарушения регуляции иммунной системы, связанных с костным мозгом, или отторжения пересаженного органа, или реакции "трансплантат против хозяина". Примеры воспалительных нарушений и нарушений регуляции иммунной системы, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения реакции, возникающие при пересадке органов или тканей, реакции "трансплантат против хозяина", возникающие при пересадке, аутоиммунные синдромы, в том числе ревматоидный артрит, системную красную волчанку, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, системный склероз, тяжелую миастению, диабет I типа, увеит, задний увеит, аллергический энцефаломиелит, гломерулонефрит, постинфекционные аутоиммунные заболевания, в том числе острую ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит, воспалительные и гиперпролиферативные заболевания кожи, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, зудящий дерматит, себорейный дерматит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, формы ангиоотека, васкулит, эритему, эозинофилию на фоне кожных заболеваний, красную волчанку, акне, гнездную алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, увеит, ассоциированный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, кератоконус, эпителиальную дистрофию роговицы, бельмо роговицы, пузырчатку глаз, язву Мурена, склерит, офтальмопатию Гревса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, саркоидоз, пыльцевую аллергию, обратимую обструкцию дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, эндогенную астму, экзогенную астму, астму, вызванную пылью, хроническую или трудноизлечимую астму, позднюю астму и гиперреактивность дыхательных путей, бронхит, язвы желудка, повреждение сосудов, вызванное ишемическими заболеваниями и тромбозом, ишемические поражения кишечника, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, повреждения кишечника, ассоциированные с термическими ожогами, формы целиакии, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, язвенный колит, мигрень, ринит, экзему, интерстициальный нефрит, синдром Гудпасчера, гемолитико-уремический синдром, диабетическую нефропатию, множественный миозит, синдром Гийена-Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, мононеврит, радикулопатию, гипертиреоз, базедовизм, истинную эритроцитарную аплазию, апластическую анемию,

гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, анэритроплазию, остеопороз, саркоидоз, пневмофиброз, идиопатическую интерстициальную пневмонию, дерматомиозит, лейкодерму обыкновенную, ихтиоз обыкновенный, аллергическую светочувствительность, Т-клеточную лимфому кожи, хронический лимфоцитарный лейкоз, артериосклероз, атеросклероз, аортит, нодозный полиартериит, миокардоз, склеродермию, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, адипоз, эозинофильный фасциит, повреждения десен, периодонта, альвеолярного отростка, корневого цемента, гломерулонефрит, андрогенную алопецию или старческую алопецию, которой можно избежать путем предотвращения удаления волос вместе с волосными луковицами, или обеспечения зарождения новых волосных луковиц, и/или содействия образованию новых волосных луковиц и росту волос, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, ишемически-реперфузионное повреждение органов, возникающее при консервации, пересадке или ишемическом заболевании, эндотоксиновый шок, псевдомембранозный колит, лекарственный или лучевой колит, острую почечную недостаточность на фоне ишемии, хроническую почечную недостаточность, интоксикация, вызванная присутствием высоких уровней содержания кислорода в легких или лекарственными средствами, рак легкого, эмфизему легких, катаракту, сидероз, пигментную дистрофию сетчатки, старческую дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, щелочной ожог роговицы, дерматит, многоформная эритема, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз и контактный дерматит на цемент, гингивит, периодонтит, сепсис, панкреатит, заболевания, обусловленные загрязнением окружающей среды, старением, онкогенезом, метастазированием карциномы и гипобаропатией, заболевание, вызванное высвобождением гистамина или лейкотриена C₄, болезнь Бехчета, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит, реакции, возникающие при частичной резекции печени, острый некроз печени, некроз, вызванный воздействием токсинов, вирусный гепатит, шок или аноксию, вирусный гепатит В, гепатит, отличный от гепатита А/гепатита В, цирроз печени, алкогольную болезнь печени, в том числе алкогольный цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), печеночную недостаточность, фульминантную печеночную недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом, острую печеночную недостаточность на фоне хронической печеночной недостаточности, усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, инфекцию, вызванную HCMV, СПИД, рак, старческую деменцию, болезнь Паркинсона, травмы или хроническую бактериальную инфекцию.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению пригодны для лечения невралгии, в том числе нейропатической боли и боли, вызванной воспалением.

В определенных вариантах осуществления пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиций с ними пригодны для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, псориаза, в частности пустулезного псориаза, диабета I типа, диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона и язвенного колита), гипериммуноглобулинемии d и синдрома периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла, проявляющейся во взрослом возрасте, подагры, обостренной формы подагры, псевдоподагры, синдрома sapho, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, целиакии, DIRA (дефицита антагониста рецептора IL-1), болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона.

Пролиферативные заболевания, которые можно лечить с помощью пиразольного соединения, комбинации пиразольных соединений или композиций с ними, включают доброкачественные или злокачественные опухоли, солидную опухоль, карциному головного мозга, почки, печени, надпочечной железы, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, семенников, уrogenитального тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркому, формы глиобластомы, формы нейробластомы, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности карциному толстой кишки или колоректальную аденому, опухоль шеи и головы, гиперпролиферацию эпидермиса, псориаз, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального происхождения, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному легкого, формы лимфомы Ходжкина и формы неходжкинской лимфомы, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, нарушения, обусловленные активностью IL-1, нарушение, обусловленное активностью MyD88 (такое как диффузная В-крупноклеточная лимфома типа ABC (DLBCL), макроглобулинемия Вальденстрема, лимфома Ходжкина, первичная Т-клеточная лимфома кожи или хронический лимфоцитарный лейкоз), тлеющую или вялотекущую множественную миелому или гематологические злокачественные новообразования (в том числе лейкоз, острый миелоидный лейкоз (AML), DLBCL, DLBCL типа ABC, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоцитарную лимфому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, макроглобули-

немию Вальденстрема (WM), лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмочитому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому). В частности, раскрытые в данном документе соединения пригодны в лечении злокачественных новообразований, резистентных к действию лекарственных средств, таких как злокачественные новообразования, резистентные к действию ингибиторов JAK, злокачественные новообразования, резистентные к действию ибрутиниба, в том числе гематологических злокачественных новообразований, резистентных к действию ибрутиниба, таких как CLL, резистентный к действию ибрутиниба, и макроглобулинемия Вальденстрема, резистентная к действию ибрутиниба.

Примеры нарушений, связанных с аллергией, которые можно лечить с применением пиразольного соединения, комбинаций пиразольных соединений или композиций с ними, включают без ограничения астму (например, atopическую астму, аллергическую астму, опосредованную IgE atopическую бронхиальную астму, неатопическую астму, бронхиальную астму, неаллергенную астму, идиопатическую астму, истинную астму, эндогенную астму, вызванную патофизиологическими отклонениями, идиопатическую астму с неизвестной или не очевидной причиной, эмфизематозную форму астмы, астму, индуцируемую физической активностью, астму, индуцируемую эмоциональными расстройствами, экзогенную астму, вызванную факторами окружающей среды, астму, индуцируемую вдыханием холодного воздуха, профессиональную астму, инфекционную астму, вызванную или ассоциированную с бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией, астму на ранней стадии, синдром бронхиальной обструкции у детей, бронхиолит, кашлевую астму или астму, индуцируемую приемом лекарственного средства), аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA), аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, круглогодичный ринит, вазомоторный ринит, постназальный затек, гнойный и негнойный синусит, острый или хронический синусит и этмоидит, фронтит, гайморит или сфеноидальный синусит.

В качестве другого примера предусматривается ревматоидный артрит (RA), который, как правило, приводит к опуханию, боли, утрате подвижности и хрупкости пораженных суставов во всем теле. RA характеризуется хроническим воспалением синовиальной оболочки, которая густо окружена лимфоцитами. Синовиальная оболочка, которая, как правило, имеет толщину в один слой клеток, становится насыщенной клетками и принимает форму, подобную лимфоидной ткани, включая в себя дендритные клетки, T-, B- и NK-клетки, макрофаги и кластеры плазматических клеток. Этот процесс, а также множество иммунопатологических механизмов, в том числе образование антиген-иммуноглобулиновых комплексов, в конечном итоге приводят к нарушению целостности сустава, что приводит в результате к деформации, окончательной потере функционирования и/или разрушению кости возле сустава или в непосредственной близости от сустава. Пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиции с ними можно применять для лечения, ослабления интенсивности проявлений или предупреждения любого одного, нескольких или всех данных симптомов RA. Таким образом, в контексте RA полагают, что соединения обеспечивают терапевтический эффект, когда достигается снижение или ослабление интенсивности любого из симптомов, обычно ассоциированных с RA, независимо от того, является ли следствием лечения сопутствующее лечение основного заболевания RA и/или снижение количества циркулирующего ревматоидного фактора ("RF").

Американской коллегией ревматологов (ACR) были разработаны критерии для определения улучшения и клинической ремиссии при RA. Для одного из таких параметров, ACR20 (критерий ACR для клинического улучшения на 20%), требуется улучшение на 20% в отношении количества болезненных и припухших суставов, а также улучшение на 20% в отношении 3 из следующих 5 параметров: общая оценка эффективности по мнению пациента, общая оценка эффективности по мнению врача, оценка интенсивности боли по мнению пациента, степень потери трудоспособности и уровень содержания острофазовых белков. Данные критерии повышаются до улучшения на 50% и 70% в ACR50 и ACR70 соответственно. Другие критерии включают критерии Паулуса и рентгенологическое прогрессирование (например, балл по шкале оценки Шарпа).

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект у пациентов, страдающих RA, достигается, когда у пациента наблюдают ACR20. В конкретных вариантах осуществления могут достигаться улучшения согласно критериям ACR, соответствующие ACRC50 или даже ACR70.

В. Составы и введение.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящему изобретению (или их пролекарства), можно изготавливать посредством процессов обычного смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или лиофилизации. Композиции можно составлять традиционным способом, используя один или несколько физиологически приемлемых наполнителей, разбавителей, носителей, адъювантов или вспомогательных веществ, с получением препаратов, которые можно применять в фармацевтике.

Активное соединение или пролекарство можно составлять в фармацевтических композициях *per se* или в форме гидрата, сольвата, N-оксида или фармацевтически приемлемой соли. Как правило, такие соли более растворимы в водных растворах, чем их соответствующие свободные кислоты и основания, однако также могут быть образованы соли, имеющие более низкую растворимость, чем их соответст-

вующие свободные кислоты и основания.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут иметь форму, подходящую для практически любого способа введения, в том числе, например, местного, глазного, перорального, буккального, системного, назального, посредством инъекции, такой как i.v. или i.p., трансдермального, ректального, вагинального и т.д., или форму, подходящую для введения путем ингаляции или инсуффляции.

Для местного введения активное соединение (активные соединения), гидрат, сольват, N-оксид или фармацевтически приемлемую соль или пролекарство (пролекарства) можно составлять в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.д., как хорошо известно в данной области техники.

Составы для системного введения включают составы, полученные для введения посредством инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции, а также составы, полученные для трансдермального, чресслизистого, перорального или ингаляционного введения.

Пригодные инъекционные препараты включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного соединения(активных соединений) в водных или масляных средах-носителях. Композиции могут также содержать средства для составления, такие как суспендирующее, стабилизирующее и/или диспергирующее средство. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, и могут содержать добавленные консерванты.

В качестве альтернативы, инъекционный состав может быть представлен в форме порошка, который нужно растворить подходящей средой-носителем, в том числе без ограничения стерильной апиrogenной водой, буфером, раствором декстрозы и т.д., перед применением. В связи с этим активное соединение (активные соединения) можно высушить с помощью любой методики, известной из уровня техники, такой как лиофилизация, и растворить перед применением.

Для чресслизистого введения в составе применяют вещества, способствующие проникновению, которые подходят для проницаемого барьера. Такие вещества, способствующие проникновению, известны из уровня техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, пастилок, таблеток или капсул, получаемых традиционными способами с использованием фармацевтически приемлемых наполнителей, таких как связующие вещества (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или кремний); разрыхлители (например, картофельный крахмал или крахмалгликолят натрия) и/или смачивающие средства (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно наносить покрытие посредством способов, хорошо известных из уровня техники, например, с помощью Сахаров, пленок или растворимых в кишечнике покрытий.

Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, крепких настоев, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта, который нужно растворить водой или другой подходящей средой-носителем перед применением. Такие жидкие препараты можно получать традиционными способами с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие вещества (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие вещества (например, лецитин или аравийская камедь); неводные среды-носители (например, миндальное масло, сложные эфиры жиров, этиловый спирт, стеторhone™ или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenzoаты или сорбиновая кислота). Препараты, при необходимости, также могут содержать буферные соли, консерванты, ароматизаторы, красители и подсластители.

Препараты для перорального введения можно подходящим образом составлять с обеспечением контролируемого высвобождения активного соединения или пролекарства, как хорошо известно из уровня техники.

Для буккального введения композиции могут иметь форму таблеток или пастилок, составляемых традиционным способом.

Для ректального и вагинального путей введения активное соединение (активные соединения) можно составлять в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиториев или мазей, содержащих традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды.

Для назального введения или введения путем ингаляции или инсуффляции активное соединение (активные соединения), гидрат, сольват, N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство (пролекарства) можно, для удобства, доставлять в форме спрея-аэрозоля, распыляемого из упаковок под давлением или небулайзера с помощью подходящего газа-вытеснителя, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, фторуглеродов, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единица дозирования может определяться путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и кассеты для применения в ингаляторе или инсуффляторе (например, капсулы и кассеты, содержащие желатин) могут быть составлены так, чтобы они содержали порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или

крахмал.

Конкретный пример состава в виде водной суспензии, подходящего для назального введения с применением коммерчески доступных устройств для назальных спреев, включает следующие ингредиенты: активное соединение или пролекарство (0,5-20 мг/мл); хлорид бензалкония (0,1-0,2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN® 80; 0,5-5 мг/мл); карбоксиметилцеллюлоза натрия или микрокристаллическая целлюлоза (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1-4 мг/мл) и декстроза (20-50 мг/мл). Величину pH готовой суспензии можно корректировать в диапазоне от приблизительно pH 5 до 7, при этом типичной величиной pH является pH приблизительно 5,5.

Другой конкретный пример водной суспензии, подходящей для введения соединений посредством ингаляции, содержит 20 мг/мл соединения или пролекарства, 1% (об./об.) полисорбата 80 (TWEEN® 80), 50 мМ цитрата и/или 0,9% хлорида натрия.

Для глазного введения активное соединение (активные соединения) или пролекарство (пролекарства) можно составлять в виде раствора, эмульсии, суспензии и т.д., подходящих для введения в глаз. Ряд сред-носителей, подходящих для введения соединений в глаз, известны из уровня техники. Конкретные неограничивающие примеры описаны в патентах США № 6261547; 6197934; 6056950; 5800807; 5776445; 5698219; 5521222; 5403841; 5077033; 4882150 и 4738851, которые включены в данный документ посредством ссылки.

Для пролонгированной доставки активное соединение (активные соединения) или пролекарство (пролекарства) можно составлять в виде препаратов-депо для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент можно составлять с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли. В качестве альтернативы, можно применять системы для трансдермальной доставки, изготовленные в виде адгезивного диска или пластыря, которые медленно высвобождают активное соединение (активные соединения) для впитывания через кожу. В связи с этим средства, повышающие проникновение, можно применять для облегчения проникновения через кожу активного соединения(активных соединений). Подходящие трансдермальные пластыри описаны, например, в патентах США № 5407713; 5352456; 5332213; 5336168; 5290561; 5254346; 5164189; 5163899; 5088977; 5087240; 5008110 и 4921475, которые включены в данный документ посредством ссылки.

В качестве альтернативы можно использовать другие фармацевтические системы доставки. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами носителей, которые можно применять для доставки активного соединения (активных соединений) или пролекарства (пролекарств). Определенные органические растворители, как например, диметилсульфоксид (DMSO), также можно использовать, однако обычно последствием этого является более высокая токсичность.

Фармацевтические композиции, при необходимости, могут присутствовать в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или несколько единичных лекарственных форм, содержащих активное соединение (активные соединения). Упаковка может содержать, например, металлическую фольгу или полимерную пленку, как например, в блистерной упаковке. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции касательно введения.

С. Дозировки.

Пиразольное соединение или комбинации пиразольных соединений в большинстве случаев будут применять в количестве, эффективном для достижения желаемого результата, например, в количестве, эффективном для лечения или предупреждения конкретного состояния. Пиразольное соединение (пиразольные соединения) или композиции с ними можно вводить в качестве терапии для достижения терапевтического эффекта или в качестве профилактики для достижения профилактического эффекта. Терапевтический эффект означает устранение или ослабление интенсивности проявлений основного нарушения, подлежащего лечению, и/или устранение или ослабление интенсивности проявлений одного или нескольких симптомов, ассоциированных с основным нарушением, таких как отмечаемое пациентом улучшение в самочувствии или состоянии, несмотря на то, что пациент может по-прежнему быть пораженным основным нарушением. Например, введение соединения пациенту, страдающему аллергией, обеспечивает терапевтический эффект не только когда устраняется основная аллергическая реакция или ослабляется интенсивность ее проявления, но также когда пациент отмечает уменьшение степени тяжести или продолжительности симптомов, ассоциированных с аллергией, после воздействия аллергена. В качестве другого примера, терапевтический эффект в контексте астмы включает улучшение дыхания после наступления приступа астмы или снижение частоты или степени тяжести астматических эпизодов. Терапевтический эффект также включает остановку или замедление прогрессирования заболевания, независимо от того, установлено ли улучшение или нет.

Как известно специалистам в данной области, предпочтительная дозировка пиразольных соединений также будет зависеть от различных факторов, в том числе возраста, веса, общего состояния здоровья и степени тяжести состояния пациента или субъекта, подлежащего лечению. Для дозировки также может потребоваться адаптация согласно полу индивидуума и/или емкости легких индивидуума при введении

путем ингаляции. Дозировку также можно адаптировать для индивидуумов, страдающих более одним состоянием, или таких индивидуумов, которые имеют дополнительные состояния, которые влияют на емкость легких и способность нормально дышать, например, эмфизему, бронхит, пневмонию и инфекции верхних дыхательных путей. Дозировка и частота введения пиразольного соединения (пиразольных соединений) или композиций с ними также будет зависеть от того, составлено ли пиразольное соединение (пиразольные соединения) для лечения острых эпизодов состояния или для профилактического лечения нарушения. Специалист в данной области сможет определить оптимальную дозу для конкретного индивидуума.

Для профилактического введения пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиции с ними можно вводить пациенту или субъекту, подверженному риску развития одного из описанных ранее состояний. Например, если не известно имеет ли пациент или субъект аллергию на конкретное лекарственное средство, пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиции с ними можно ввести перед введением лекарственного средства для избежания или ослабления интенсивности проявления аллергической реакции на лекарственное средство. В качестве альтернативы, профилактическое введение можно использовать для избежания или ослабления интенсивности проявления симптомов у пациента, у которого диагностировали основное нарушение. Например, пиразольное соединение (пиразольные соединения) или композиции с ними можно ввести лицу, страдающему аллергией, перед предполагаемым воздействием аллергена. Пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиции с ними также можно вводить в качестве профилактики здоровым индивидуумам, которые постоянно подвергаются воздействию агентов, которые, как известно, приводят к одной из вышеописанных болезней, для предупреждения возникновения нарушения. Например, пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиции с ними можно вводить здоровому индивидууму, который постоянно подвергается воздействию аллергена, который, как известно, вызывает разные формы аллергии, такого как латекс, с целью предупреждения у индивидуума развития аллергии. В качестве альтернативы, пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиции с ними можно вводить пациенту, страдающему астмой, перед осуществлением активностей, которые инициируют приступы астмы, для уменьшения степени тяжести астматического эпизода или вообще его избежания.

Эффективные дозировки можно изначально оценить из анализов *in vitro*. Например, начальную дозировку для применения субъектами можно составлять для достижения концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке крови, которая равняется IC_{50} или EC_{50} конкретного соединения, измеренных в анализе *in vitro*, или превышает их. Дозировки можно рассчитать для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке крови с учетом биодоступности конкретного соединения. Fingl & Woodbury, "General Principles", In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, раздел 1, стр. 1-46, Pergamon Press, и цитируемые в нем ссылки, обеспечивают дополнительное руководство в отношении эффективных дозровок.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения характеризуются значением EC_{50} , составляющим от более 0 до 20 мкМ, таким как от более 0 до 10 мкМ, от более 0 до 5 мкМ, от более 0 до 1 мкМ, от более 0 до 0,5 мкМ или от более 0 до 0,1 мкМ.

Начальные дозировки также можно оценить по данным *in vivo*, как например, полученным на животных моделях. Животные модели, пригодные для тестирования эффективности соединений для лечения или предупреждения различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны из уровня техники. Подходящие животные модели гиперчувствительности или аллергических реакций описаны в Foster, (1995) Allergy 50(21 Suppl):6-9, обсуждение 34-38 и Tumas et al. (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033. Подходящие животные модели аллергического ринита описаны в Szelenyi et al. (2000), Arzneimittelforschung 50(11): 1037-42; Kawaguchi et al. (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 и Sugimoto et al. (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7. Специалисты в данной области смогут применить данную информацию для определения дозровок, подходящих для введения человеку.

Величины дозровок раскрытых пиразольных соединений, как правило, будут находиться в диапазоне от приблизительно более 0 мг/кг/сутки, как например, 0,0001 мг/кг/сутки, или 0,001 мг/кг/сутки, или 0,01 мг/кг/сутки, до по меньшей мере приблизительно 100 мг/кг/сутки. Более типично, дозировка (или эффективное количество) может находиться в диапазоне от приблизительно 0,0025 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг при введении по меньшей мере один раз в сутки, как например, от 0,01 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг или от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,15 мг/кг. Общая суточная дозировка, как правило, находится в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг или до приблизительно 20 мг/кг в сутки, как например, от 0,5 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг в сутки, или от приблизительно 0,7 мг/кг в сутки до приблизительно 2,5 мг/кг/сутки. Величины дозровок могут быть выше или ниже в зависимости, среди других факторов, от активности пиразольного соединения, его биодоступности, способа введения и различных факторов, обсуждаемых выше.

Величину дозировки и интервал между введением дозровок можно корректировать для конкретных индивидуумов для обеспечения уровней содержания пиразольного соединения в плазме крови, которые являются достаточными для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. На-

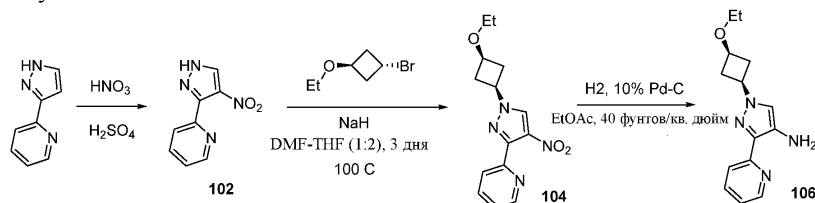
пример, соединения можно вводить один раз в сутки, несколько раз в сутки, один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через сутки), один раз в месяц, несколько раз в месяц или один раз в год, в зависимости, помимо прочего, от способа введения, конкретного показания для лечения и решения лечащего врача. Специалисты в данной области смогут оптимизировать эффективные дозировки для местного применения без излишних экспериментов.

Композиции, содержащие одно или несколько раскрытых пиразольных соединений, как правило, содержат от более 0 до 99% пиразольного соединения, или соединений, и/или другого терапевтического средства из расчета на процент от общего веса. Более типично, композиции, содержащие одно или несколько раскрытых пиразольных соединений, содержат от приблизительно 1 до приблизительно 20 процентов от общего веса пиразольного соединения и другого терапевтического средства и от приблизительно 80 до приблизительно 99 процентов по весу фармацевтически приемлемой добавки.

Предпочтительно, пиразольное соединение, комбинации пиразольных соединений или композиции с ними будут обеспечивать терапевтический или профилактический эффект, не вызывая при этом существенной токсичности. Токсичность пиразольного соединения можно определить с использованием стандартных процедур в области фармацевтики. Соотношение между дозами, обеспечиваемыми токсический и терапевтический (или профилактический) эффект, представляет собой терапевтический индекс. Пиразольные соединения, характеризующиеся высокими терапевтическими индексами, являются предпочтительными.

IV. Примеры.

Пример 1. Получение амина 106

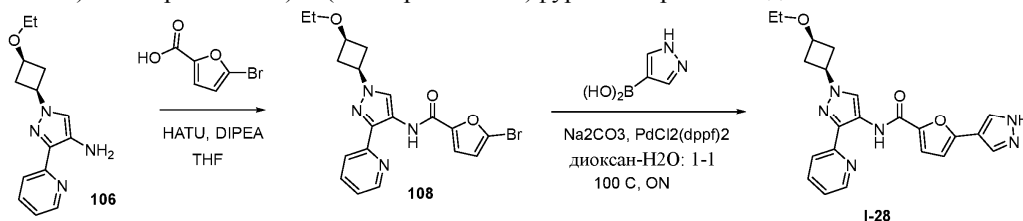


2-(1H-Пиразол-3-ил)пиридин (10 г) суспендировали в концентрированной сербной кислоте (30 мл), затем к раствору по каплям добавляли дымящую азотную кислоту (6,5 мл, 2 экв.) при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Ее гасили путем выливания в ледяную воду (500 мл). Водный раствор нейтрализовали путем добавления твердого карбоната натрия до достижения значения pH около 8. Белый осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой и высушивали с получением 2-(4-нитро-1H-пиразол-3-ил)пиридина 102 (13 г, выход 99%).

2-(4-Нитро-1H-пиразол-3-ил)пиридин 102 (2 г) и 1-бром-3-этоксиклобутан (90% транс-изомер, 2 г) суспендировали в THF (20 мл) и DMF (10 мл). К реакционной смеси добавляли гидрид натрия (60% в масле, 670 мг, 1,5 экв.). Реакционный раствор нагревали при 100°C в течение 3 дней, а затем выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на системе Combiflash (EtOAc в смеси гексанов=10-100%) с получением продукта 104.

Соединение 104 растворяли в EtOAc (100 мл) и загружали катализатор 10% Pd-C (200 мг). Реакционную смесь встряхивали в атмосфере водорода при 40 фунтов/кв.дюйм в течение 1 ч. LC-MS показала полное восстановление нитрогруппы. Катализатор отфильтровывали через целит и промывали с помощью EtOAc (5×20 мл). Фильтрат концентрировали с получением амина 106 (1,4 г, выход за две стадии 52%).

Пример 2. Иллюстративный синтез соединения I-28: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоамида



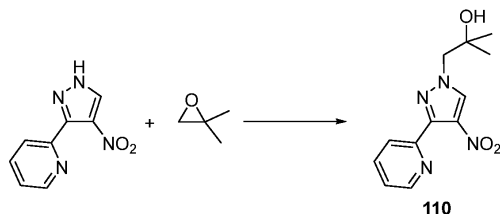
Соединение 106 (700 мг), 5-бром-2-фуранкарбоновую кислоту (622 мг, 1,2 экв.) и гексафторфосфат 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида (HATU) (1,54 г, 1,5 экв.) растворяли в THF (30 мл) и к раствору добавляли диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,7 мл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на системе Combiflash (EtOAc в смеси гексанов=10-100%) с получением продукта 108 (1 г, выход 87%).

Соединение 108 (1 г), пиразол-4-бороновую кислоту (780 мг, 3 экв.), Na₂CO₃ (2,45 г, 10 экв.) и PdCl₂(dppf)₂ (250 мг) перемешивали в диоксане (15 мл) и воде (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. LC-MS показала полное превращение в продукт. Реакционную смесь выпаривали

и очищали с помощью хроматографии на системе Combiflash (2,0 М NH₃/MeOH в DCM=0-20%) с получением необходимого продукта I-28 (750 мг, выход 77%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 13,25 (br, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,72 (dd, J=6,0 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, J=3,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,60 (p, J=7,8 Гц, 1H), 3,83 (p, J=7,5 Гц, 1H), 3,40 (q, J=6,9 Гц, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 1,13 (t, J=6,9 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 419,60 (M⁺).

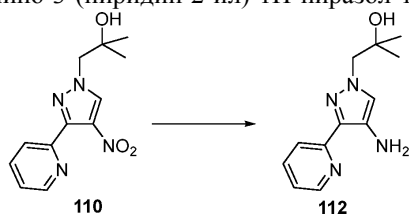
Пример 3. Получение 2-метил-1-(4-нитро-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (110)



Гидрид натрия (1,657 г, 41,4 ммоль) взвешивали и добавляли в сухую реакционную пробирку с магнитной мешалкой и охлаждали до 0°C. Полученное осторожно суспендировали в 86 мл THF и систему продували азотом. 2-(4-Нитро-1H-пиразол-3-ил)пиридин (3,928 г, 20,7 ммоль) добавляли в 40 мл диметилформамида с последующими промывками 7 мл диметилформамида. Полученное перемешивали 30 мин при 0°C с последующими 30 мин при комнатной температуре. Затем полученное снова охлаждали до 0°C и добавляли оксид изобутилена (5,5 мл, 61,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры, нагревали 3 ч при 100°C и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В реакционную смесь повторно загружали гидрид натрия (0,445 г, 11,2 ммоль) и оксид изобутилена (1,8 мл, 20,3 ммоль) и нагревали еще 2 ч при 100°C. Реакционную смесь гасили водой и концентрировали до сухого состояния; остаток разделяли между насыщенным водным бикарбонатом натрия и этилацетатом. Водный слой еще три раза экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Раствор продукта фильтровали, концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. После высушивания получали 1,92 г указанного в заголовке соединения 110 в двух порциях (выход 35%).

¹H ЯМР(300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,72-8,45 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 1,14 (s, 6H). Масса/заряд=263 (M+H)⁺.

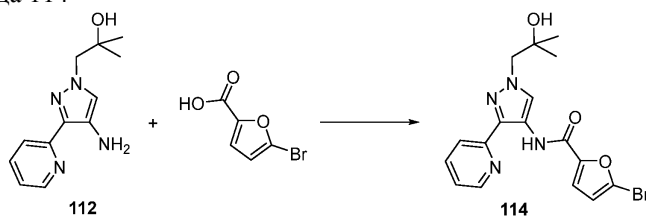
Пример 4. Получение 1-(4-амино-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола 112



2-Метил-1-(4-нитро-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол 110 (0,994 г, 3,8 ммоль) в 100 мл этилацетата добавляли в реакционную колбу Парра. Полученное помещали в атмосферу азота и загружали (влажный) 10% Pd на угле (0,404 г, 0,2 ммоль). Полученное прогоняли в атмосфере водорода при 60 фунтов/кв.дюйм в течение ночи в автоклаве Парра для гидрогенизации. Реакционную смесь фильтровали через целит с промывками метанолом, концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. После высушивания в высоком вакууме получали 0,723 г указанного в заголовке соединения 112 (выход 82%).

¹H ЯМР(300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (ddt, J=5,0, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,85-7,71 (m, 2H), 7,23-7,11 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,08 (s, 6H). Масса/заряд=233 (M+H)⁺.

Пример 5. Получение 5-бром-N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоамида 114

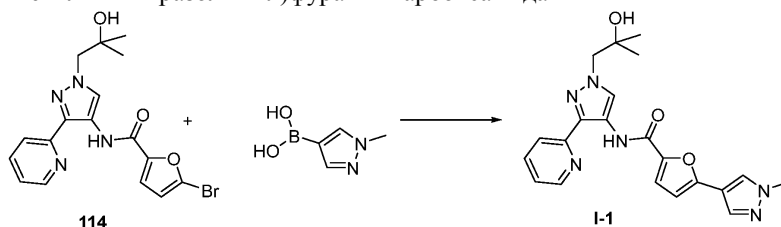


5-Бромфуран-2-карбоновую кислоту (0,148 г, 0,77 ммоль) взвешивали и добавляли в колбу с магнитной мешалкой. Полученное растворяли в 33 мл дихлорметана и добавляли диизопропилэтиламин (0,20 мл, 1,2 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (0,381 г, 1,0 ммоль). Полученное перемешивали 30 мин при комнатной температуре и добавляли раствор 1-(4-амино-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-

2-метилпропан-2-ола 112 (0,214 г, 0,92 ммоль) в 13 мл дихлорметана. Реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученное непосредственно концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. После высушивания получали 0,358 г указанного в заголовке соединения 114 (массовый баланс 96% в пересчете на аминопиразол; родственные гидроксibuтилу побочные продукты остались в очищенном продукте. Его применяли непосредственно).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,82 (s, 1H), 8,65 (ddd, $J=5,0, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,41 (ddd, $J=7,2, 5,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 1,12 (s, 6H). Масс/заряд=405/407 ($\text{M}+\text{H}^+$) (бромные изотопы).

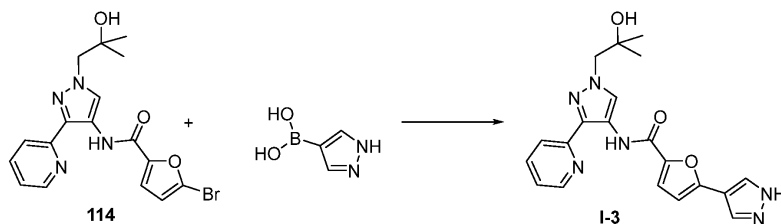
Пример 6. Получение соединения I-1: N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида



5-Бром-N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида 114 (49 мг, 0,12 ммоль) в 1,7 мл предварительно смешанного раствора 7/3 диметоксизтана/этанола добавляли в реакционный сосуд для микроволновой обработки с магнитной мешалкой. (1-Метил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (99 мг, 0,78 ммоль) взвешивали и добавляли в сосуд. Добавляли 2 М водный раствор карбоната натрия (0,41 мл, 0,82 ммоль) и реакционную смесь подвергали энергичному подповерхностному барботированию азотом. Добавляли $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (16 мг, 0,02 ммоль), пробирку герметизировали в атмосфере азота, а затем нагревали 30 мин в микроволновой печи при 130°C. В пробирке реакционную смесь обрабатывали, сначала разбавляя этилацетатом. Полученное последовательно промывали солевым раствором, 1 М водным раствором гидроксида натрия и солевым раствором, водный слой отбирали пипеткой из нижней части пробирки. Водный слой снова дважды экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой в сосуде высушивали над сульфатом натрия. Раствор продукта фильтровали в другой сосуд, выпаривали и очищали с помощью препаративной HPLC. После высушивания получали 6 мг указанного в заголовке соединения I-1 в виде TFA-соли (выход 10%; извлекали дополнительные 12 мг менее чистого продукта).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J=5,0, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (dt, $J=8,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,90 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,43 (ddd, $J=7,3, 4,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,12 (s, 6H). Масс/заряд=407 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 7. Получение соединения I-3: N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида

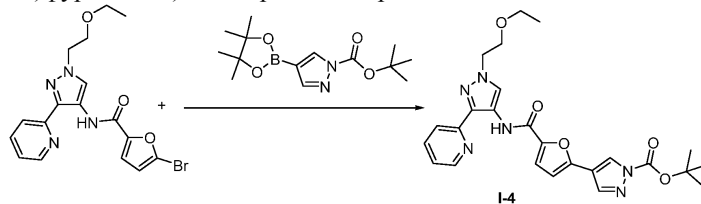


5-Бром-N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида 114 (0,289 г, 0,71 ммоль) взвешивали и добавляли в реакционную пробирку для микроволновой обработки с магнитной мешалкой. Добавляли пиразол-4-бороновую кислоту (0,511 г, 4,6 ммоль) с последующим добавлением 10 мл раствора 7:3 диметоксизтана/этанола. Карбонат натрия (0,514 г, 4,8 ммоль) растворяли в 2,42 мл воды и добавляли к реакционной смеси. Полученное подвергали энергичному подповерхностному барботированию азотом. Добавляли $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (60 мг, 0,09 ммоль), пробирку герметизировали в атмосфере азота, а затем нагревали 30 мин в микроволновой печи при 130°C.

Раствор разбавляли этилацетатом и сначала промывали солевым раствором, затем 1 М водным гидроксидом натрия и снова солевым раствором перед высушиванием над сульфатом натрия. (Основную промывку анализировали на присутствие необходимого продукта для контроля возможной потери в водном слое.) Раствор продукта фильтровали, концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. После высушивания получали 0,180 г указанного в заголовке соединения I-3 (выход 64%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,27 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,74 (ddd, $J=5,0, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10-7,80 (m, 3H), 7,43 (ddd, $J=7,3, 5,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 1,13 (s, 6H). Масс/заряд=393 ($\text{M}+\text{H}^+$).

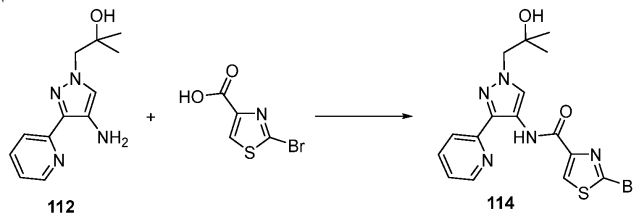
Пример 8. Получение соединения I-4: трет-бутил-4-(5-((1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата



5-Бром-N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид (2,435 г, 6,0 ммоль) взвешивали и добавляли в реакционную пробирку с магнитной мешалкой. Добавляли сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (3,535 г, 12,0 ммоль) и полученное растворяли в 60 мл диметилформамида. Карбонат цезия (3,916 г, 12,0 ммоль) взвешивали и добавляли и реакционную смесь подвергали энергичному подповерхностному барботированию азотом. Добавляли $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,491 г, 0,60 ммоль) с последующим добавлением Ag_2O (1,391 г, 6,0 ммоль). Пробирку герметизировали в атмосфере азота и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционный раствор объединяли с 0,64 ммоль первой опытной реакционной партии, полученной в тех же условиях, и фильтровали через целит с промывками этилацетатом. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой еще три раза экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Раствор продукта фильтровали, концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. Чистые фракции объединяли, концентрировали и высушивали в высоком вакууме с получением 2,2 г указанного в заголовке соединения I-4 (общий выход 69%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 11,83 (s, 1H), 8,69 (ddd, $J=5,0, 1,9, 1,0$ Гц, 1H), 8,60-8,33 (m, 2H), 8,29-7,91 (m, 2H), 7,79 (ddd, $J=8,1, 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,62 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,35 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,86 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,51 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,19 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). Масс-заряд=493 ($\text{M}+\text{H}^+$).

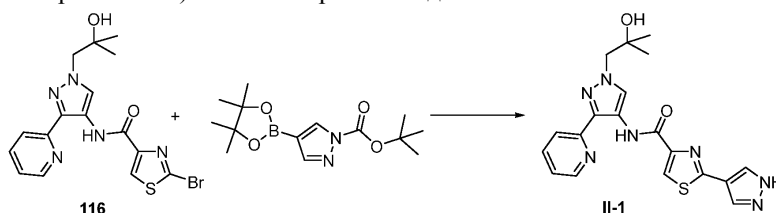
Пример 9. Получение 2-бром-N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида 116



2-Бромтиазол-4-карбоновую кислоту (0,257 г, 1,2 ммоль) взвешивали и добавляли в колбу с магнитной мешалкой и поглощали с помощью 53 мл дихлорметана. Добавляли диизопропилэтиламин (0,322 мл, 1,8 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (0,611 г, 1,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Добавляли раствор 1-(4-амино-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола 112 (0,344 г, 1,5 ммоль) в 21 мл дихлорметана и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученное непосредственно концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. Обнаружили, что все содержащие продукт фракции содержали гидроксиазабензотриазол в виде примеси. Полученное концентрировали и разделяли между этилацетатом и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Водный слой промывали этилацетатом до полной экстракции продукта. Объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Посредством фильтрации, концентрирования и высушивания в высоком вакууме получали 0,429 г чистого указанного в заголовке соединения 114 (выход 82%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,70-8,57 (m, 1H), 8,42 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 8,06-7,87 (m, 2H), 7,39 (ddd, $J=7,3, 4,9, 1,5$ Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,12 (s, 6H). Масс-заряд=422/424 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺ (бромные изотопы).

Пример 10. Получение соединения II-1: N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида



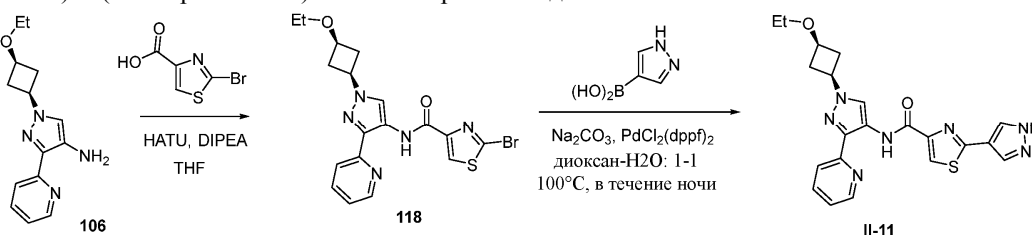
2-Бром-N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид

116 (0,212 г, 0,50 ммоль) взвешивали и добавляли в реакционный сосуд для микроволновой обработки с магнитной мешалкой. Добавляли сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (0,944 г, 3,2 ммоль) с последующим добавлением 4,9 мл диметоксиэтана и 2,1 мл этанола. Карбонат натрия (0,362 г, 3,4 ммоль) растворяли в 1,7 мл воды и добавляли к реакционной смеси. Раствор подвергали энергичному подповерхностному барботированию азотом и добавляли $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (60 мг, 0,09 ммоль). Пробирку герметизировали в атмосфере азота и нагревали 30 мин в микроволновой печи при 130°C.

Раствор разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Эмульгированный слой снова три раза экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия. Полученное фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением после высушивания 0,160 г указанного в заголовке соединения II-1 (выход 78%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,77 (ddd, $J=5,0, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,44-8,05 (br s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,03-7,90 (m, 2H), 7,42 (ddd, $J=7,4, 4,9, 1,4$ Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 1,13 (s, 6H). Масса/заряд=410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 11. Получение соединения II-11: N-(1-((1,3-дис)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида

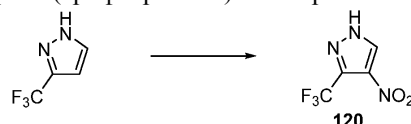


Соединение 106 (680 мг), 2-бромтиазол-4-карбоновую кислоту (658 мг, 1,2 экв.) и HATU (1,5 г, 1,5 экв.) растворяли в THF (30 мл) и к раствору добавляли DIPEA (0,7 мл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на системе Combiflash (EtOAc в смеси гексанов=10-100%) с получением продукта 118 (980 мг, выход 83%).

Соединение 118 (1 г), пиразол-4-бороновую кислоту (750 мг, 3 экв.), Na_2CO_3 (2,37 г, 10 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (200 мг) перемешивали в диоксане (15 мл) и воде (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи LC-MS показала полное превращение в продукт. Реакционную смесь выпаривали и очищали с помощью хроматографии на системе Combiflash (2,0 М NH_3/MeOH в DCM=0-20%) с получением продукта II-11 (700 мг, выход 72%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (br, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,75 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 4,61 (p, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,84 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,41 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,13 (t, $J=6,9$ Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 436,56 (M^+).

Пример 12. Получение 4-нитро-3-(трифторметил)-1H-пиразола 120

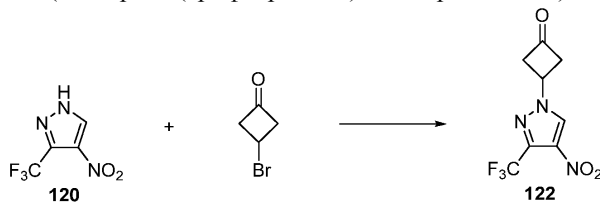


В колбу с магнитной мешалкой добавляли 72 мл концентрированной серной кислоты и ее охлаждали до 0°C. Взвешивали и постепенно добавляли 3-(трифторметил)пиразол (12,070 г, 88,70 ммоль). Прикрепляли дополнительную воронку и загружали 90% дымящую азотную кислоту (36 мл, 766 ммоль). Ее добавляли по каплям при 0°C и реакционную смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры в течение ночи. Затем в реакционную смесь повторно загружали ту же описанную выше азотную кислоту (19 мл, 404 ммоль) при комнатной температуре, а затем колбу закупоривали. Перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение ночи.

Реакционную смесь выливали на лед и нейтрализовали путем медленного добавления 200 г карбоната натрия. pH доводили до 6 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты и раствор шесть раз экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла. Его кристаллизовали и твердое вещество промывали минимальным количеством дихлорметана с получением после высушивания 3,250 г указанного в заголовке соединения 120. Вторую порцию выделяли из фильтрата с получением еще 1,752 г продукта (выход 31%). Дополнительный продукт оставался в фильтрате.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,16 (s, 1H). Масса/заряд=180 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Пример 13. Получение 3-(4-нитро-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-она 122

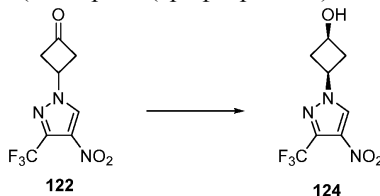


Соединение 120 (1,2356 г, 6,82 ммоль) высушивали во взвешенной колбе и взвешивали. Полученное поглощали с помощью 22 мл тетрагидрофурана и добавляли магнитную мешалку. Во взвешенный сосуд отвешивали 3-бромциклобутан-1-он (1,3837 г, 9,29 ммоль) и добавляли к реакционной смеси в виде раствора в 11 мл тетрагидрофурана. Взвешивали и добавляли карбонат калия (1,417 г, 10,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Затем в реакционную смесь повторно загружали 3-бромциклобутан-1-он (1,232 г, 8,27 ммоль) в 5 мл тетрагидрофурана и ее перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали с удалением THF и разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой еще три раза экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Полученное фильтровали и концентрировали и оно самопроизвольно кристаллизовалось. Твердое вещество собирали, промывали минимальным объемом дихлорметана и высушивали в высоком вакууме с получением 677,2 мг указанного в заголовке соединения 122. Вторую порцию выделяли после кристаллизации из фильтрата с получением еще 432,2 мг продукта 122 (выход 65%). Эксперимент 1D NOE подтвердил определение положения N1 при алкилировании пиразола.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 5,34 (p, J=6,9 Гц, 1H), 3,67 (d, J=6,7 Гц, 4H). Исходный ион не детектировали.

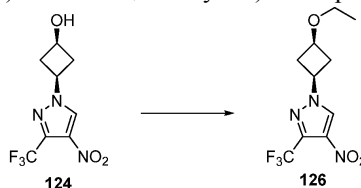
Пример 14. Получение (1s,3s)-3-(4-нитро-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-ола 124



Соединение 122 (601,0 мг, 2,41 ммоль) высушивали во взвешенной реакционной колбе и взвешивали. Его растворяли в 12 мл метанола, добавляли магнитную мешалку и раствор охлаждали до 0°C. Взвешивали и добавляли борогидрид натрия (137,9 мг, 3,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. После того как HPLC показала завершение реакции, полученное концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. После высушивания получали 536,2 мг указанного в заголовке соединения 124 (выход 88%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 5,38 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,63-4,46 (m, 1H), 4,06-3,89 (m, 1H), 2,83-2,70 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 2H). Масса/заряд=252 (M+H) $^+$.

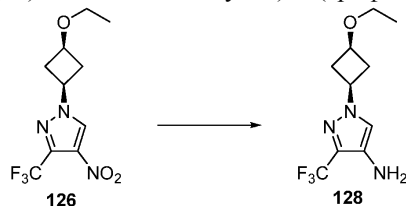
Пример 15. Получение 1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-4-нитро-3-(трифторметил)-1Н-пиразола 126



Соединение 124 (189,6 мг, 0,76 ммоль) в 5 мл дихлорметана переносили в реакционную пробирку с магнитной мешалкой. Взвешивали и добавляли трифлат серебра (586,2 мг, 2,28 ммоль), а также добавляли 2,6-ди-трет-бутилпиридин (0,58 мл, 2,62 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли этилийодид (0,20 мл, 2,50 ммоль). Затем удаляли охлаждающую баню и полученное перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Данную реакционную смесь объединяли с другим образцом (46,0 мг, 0,18 ммоль), полученным в тех же условиях, и фильтровали через целит с промывками дихлорметаном. Фильтрат концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. После высушивания получали 172,8 мг чистого указанного в заголовке соединения 126 (выход 66%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 8,33 (s, 1H), 4,46 (tt, J=9,0, 7,5 Гц, 1H), 3,90 (tt, J=7,5, 6,4 Гц, 1H), 3,47 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,03-2,91 (m, 2H), 2,57-2,44 (m, 2H), 1,23 (t, J=7,0 Гц, 3H). Масса/заряд=280 (M+H) $^+$.

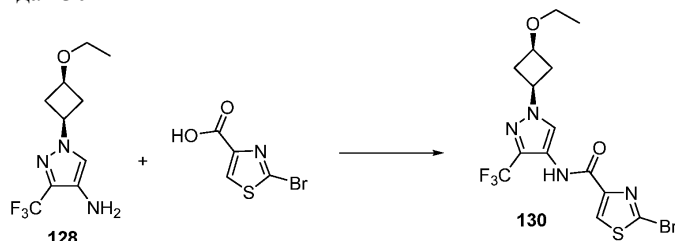
Пример 16. Получение 1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-амина 128



Соединение 126 (231,4 мг, 0,83 ммоль) в 30 мл этилацетата добавляли в реакционную колбу Парра. Полученное помещали в атмосферу азота и загружали (влажный) 10% Pd на угле (90,1 мг, 0,04 ммоль). Полученное прогоняли в атмосфере водорода при 50 фунтов/кв.дюйм в течение 5 ч в автоклаве Парра для гидрогенизации. Реакционную смесь фильтровали через целит с промывками метанолом и концентрировали до сухого состояния. HPLC показала присутствие сложной смеси. 110,6 мг данного остатка растворяли в 10 мл метанола. Взвешивали и добавляли гидрат $\text{NiCl}_2 \cdot x$ (400,1 мг, 1,68 ммоль в виде гексагидрата) и смесь охлаждали до 0°C. Взвешивали и медленно порциями добавляли борогидрид натрия (127,4 мг, 3,4 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи при нагревании до комнатной температуры. Полученное фильтровали через целит с промывками метанолом, концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. После высушивания получали 76,2 мг указанного в заголовке соединения в виде масла. (Остальную часть остатка, извлеченного при гидрогенизации, восстанавливали с применением подобных условий и получали дополнительные 46,1 мг указанного в заголовке соединения 128, выход 59%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 7,17 (s, 1H), 4,31 (tt, $J=9,1$, 7,5 Гц, 1H), 3,82 (tt, $J=7,6$, 6,5 Гц, 1H), 3,44 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 2H), 1,22 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). Масс/заряд=250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

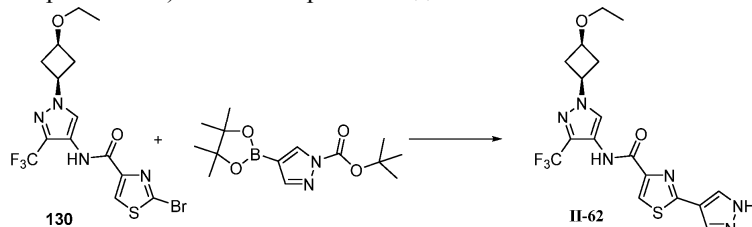
Пример 17. Получение 2-бром-N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксиамида 130



2-Бромтиазол-4-карбоновую кислоту (61,4 мг, 0,30 ммоль) взвешивали и добавляли в колбу с магнитной мешалкой и поглощали с помощью 12 мл дихлорметана. Добавляли диизопропилэтиламин (0,077 мл, 0,44 ммоль) с последующим добавлением HATU (145,4 мг, 0,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавляли раствор соединения 128 (73 мг, 0,29 ммоль) в 5 мл дихлорметана и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученное непосредственно концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. Посредством концентрирования, затем высушивания в высоком вакууме чистых фракций получали 71,0 мг указанного в заголовке соединения 130 (выход 55%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 9,12 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,52-4,32 (m, 1H), 3,86 (tt, $J=7,6$, 6,5 Гц, 1H), 3,46 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,91 (dddd, $J=9,3$, 7,5, 6,5, 2,9 Гц, 2H), 2,52 (qdd, $J=9,9$, 5,2, 2,6 Гц, 2H), 1,23 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). Масс/заряд=439/441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (бромные изотопы).

Пример 18. Получение соединения II-62: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксиамида

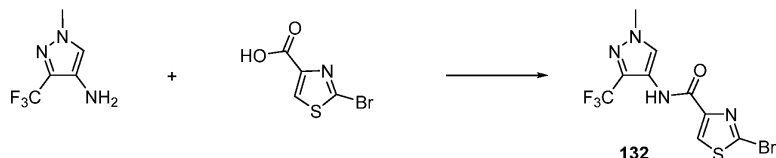


Раствор соединения 130 (67,7 мг, 0,15 ммоль) (в 4,2 мл диметоксиэтана и 3,0 мл этанола) переносили в реакционную пробирку для микроволновой обработки с магнитной мешалкой. Взвешивали и добавляли сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (290,6 мг, 1,0 ммоль). Карбонат натрия (109,0 мг, 1,0 ммоль) отвешивали во взвешенный сосуд, растворяли в 1,0 мл воды и добавляли к реакционной смеси. Раствор подвергали энергичному подповерхностному барботированию азотом. Взвешивали и добавляли $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (18,4 мг, 0,03 ммоль) и пробирку герметизировали в атмосфере азота. Полученное нагревали 30 мин при 100°C в микроволновой печи. Раствор разделяли между этилацетатом и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Водный слой еще три раза экстрагировали этил-

ацетатом и объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Полученное фильтровали, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии. Наиболее чистые фракции концентрировали с получением твердого вещества, которое растирали с ацетонитрилом и высушивали в высоком вакууме с получением 8,0 мг указанного в заголовке соединения II-62 (извлекали дополнительное менее чистое вещество).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 9,44 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 4,43 (ddd, $J=16,6, 9,3, 7,5$ Гц, 1H), 3,87 (tt, $J=7,7, 6,4$ Гц, 1H), 3,47 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,92 (dddd, $J=9,3, 7,5, 6,5, 3,3$ Гц, 2H), 2,54 (tdd, $J=9,3, 7,7, 2,9$ Гц, 2H), 1,23 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). Масс/заряд=427 ($M+H$) $^+$.

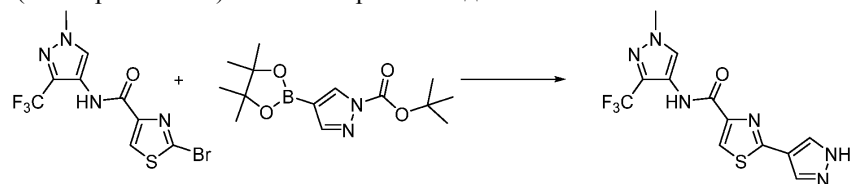
Пример 19. Получение 2-бром-N-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид 132



Бромтиазол-4-карбоновую кислоту (416,2 мг, 2,00 ммоль) взвешивали и добавляли в колбу с магнитной мешалкой и поглощали с помощью 40 мл дихлорметана. Добавляли диизопропилэтиламин (0,52 мл, 3,0 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (990,4 мг, 2,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавляли раствор 1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин (329,4 мг, 2,00 ммоль) в 10 мл дихлорметана и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученное непосредственно концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. После высушивания получали 471,6 мг указанного в заголовке соединения 132 (выход 66%, извлекали дополнительное менее чистое вещество).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 9,12 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 3,96 (s, 3H). Масс/заряд=355/357 ($M+H$) $^+$ (бромные изотопы).

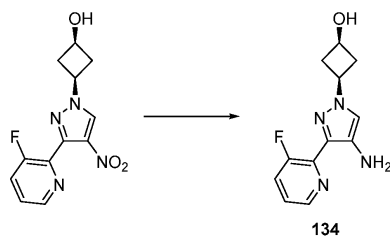
Пример 20. Получение соединения II-63: трифторацетатной соли N-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



Соединение 132 (100,0 мг, 0,28 ммоль) и сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (531,4 мг, 1,80 ммоль) взвешивали и добавляли в реакционную пробирку для микроволновой обработки с магнитной мешалкой. Добавляли 7,7 мл диметоксиэтана и 5,5 мл этанола. Карбонат натрия (200,2 мг, 1,89 ммоль) отвешивали во взвешенный сосуд, растворяли в 2,0 мл воды и добавляли к реакционной смеси. Раствор подвергали энергичному подповерхностному барботированию азотом. Взвешивали и добавляли $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (34,4 мг, 0,05 ммоль) и пробирку герметизировали в атмосфере азота. Полученное нагревали 30 мин при 100°C в микроволновой печи. Полученное концентрировали с удалением диметоксиэтана и этанола и четыре раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения II-63. После высушивания получали 54,3 мг указанного в заголовке соединения II-63 в виде соли трифторуксусной кислоты.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). Масс/заряд=343 ($M+H$) $^+$.

Пример 21. Получение (1s,3s)-3-(4-амино-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-ола 134

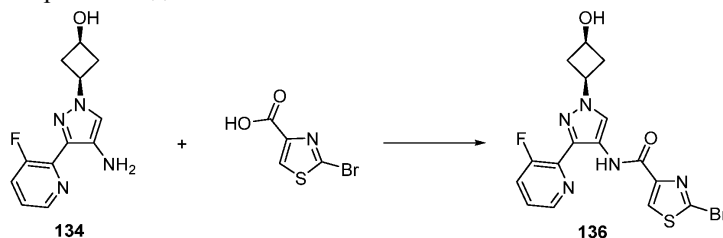


(1s,3s)-3-(3-(3-Фторпиридин-2-ил)-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-ол (1,070 г, 3,85 ммоль) взвешивали и добавляли в колбу с магнитной мешалкой и растворяли в 98 мл этилацетата. Полученное помещали в атмосферу азота и загружали (влажный) 10% Pd на угле (117,8 мг, 0,014 ммоль). После тщательного продувания азота полученное перемешивали в течение 3 ч в атмосфере водорода из баллона.

Затем реакционную смесь фильтровали через целит с промывками избытком этилацетата. Фильтрат концентрировали и высушивали с обеспечением количественного извлечения указанного в заголовке соединения 134 в виде пены. Полученное применяли в следующей реакции без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47-8,31 (m, 1H), 7,79-7,62 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 2H), 5,26 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,34-4,18 (m, 1H), 3,93 (td, $J=7,4, 6,0$ Гц, 1H), 2,71 (dtd, $J=8,7, 7,1, 3,0$ Гц, 2H), 2,27 (qd, $J=8,7, 2,9$ Гц, 2H). Масса/заряд=249 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 22. Получение 2-бром-N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамиды 136

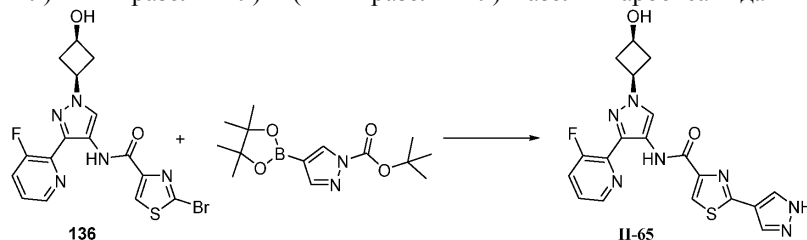


Соединение 134 (0,96 г, 3,85 ммоль) высушивали во взвешенной реакционной колбе и взвешивали. Его растворяли в 30 мл дихлорметана и добавляли 10 мл диметилформамида вместе с магнитной мешалкой.

Взвешивали и добавляли 2-бромтиазол-4-карбоновую кислоту (800,6 мг, 3,85 ммоль). Добавляли диизопропилэтиламин (1,0 мл, 5,7 ммоль) с последующим добавлением НАТУ (1,901 г, 5,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученное непосредственно концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. Посредством концентрирования, затем высушивания в высоком вакууме чистых фракций получали 1,158 г указанного в заголовке соединения 136 (выход 69%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 8,57-8,48 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,91 (ddd, $J=11,5, 8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,52 (ddd, $J=8,4, 4,6, 3,8$ Гц, 1H), 5,34 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,52 (tt, $J=9,1, 7,3$ Гц, 1H), 4,05-3,91 (m, 1H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,39 (qd, $J=8,6, 2,8$ Гц, 2H). Масса/заряд=438/440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (бромные изотопы).

Пример 23. Получение соединения II-65: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамиды

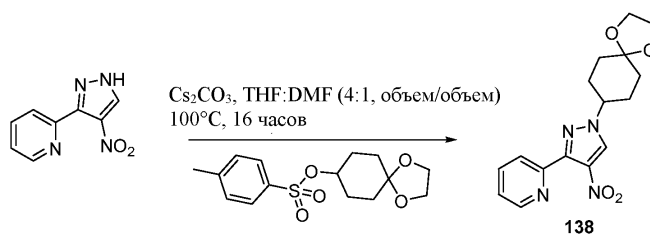


Раствор соединения 136 (0,497 г, 1,13 ммоль) (в 13 мл диметоксиэтана и 5,5 мл этанола) переносили в реакционную пробирку для микроволновой обработки с магнитной мешалкой. Взвешивали и добавляли сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (1,334 г, 4,53 ммоль). Карбонат натрия (0,480 г, 4,53 ммоль) отвешивали во взвешенный сосуд, растворяли в 4,5 мл воды и добавляли к реакционной смеси. Раствор подвергали энергичному подповерхностному барботированию азотом. Взвешивали и добавляли $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_2\text{Cl}_2$ (79,6 мг, 0,11 ммоль) и пробирку герметизировали в атмосфере азота. Полученное нагревали 90 мин при 100°C в микроволновой печи. Полученное концентрировали с удалением диметоксиэтана и этанола и четыре раза экстрагировали этилацетатом. Однако присутствовало практически не растворенное твердое вещество. Его собирали и неоднократно промывали метанолом. После высушивания это обеспечило 174,0 мг указанного в заголовке соединения с чистой 90%.

Объединенный органический слой, полученный при экстракции, промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и объединяли с промывками метанолом осажденного твердого вещества. Раствор концентрировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии. Посредством концентрирования чистых фракций получали твердое вещество, которое растирали с минимальным количеством дихлорметана. После высушивания получали 169,2 мг чистого указанного в заголовке соединения II-65.

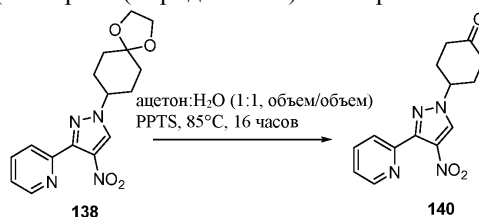
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H), 12,09 (s, 1H), 8,66 (dt, $J=4,6, 1,4$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (ddd, $J=11,5, 8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,54 (ddd, $J=8,4, 4,6, 3,8$ Гц, 1H), 5,34 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,61-4,42 (m, 1H), 3,98 (h, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,80 (dtd, $J=9,6, 6,9, 2,8$ Гц, 2H), 2,47-2,33 (m, 2H). Масса/заряд=426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 24. Получение 2-(4-нитро-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиридина 138



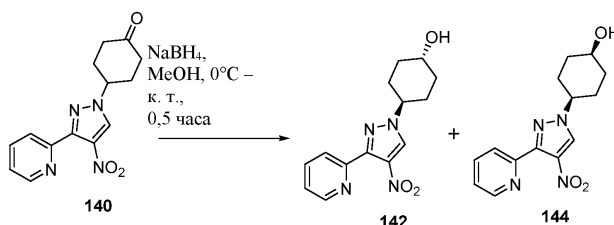
Перемешиваемую суспензию 2-(4-нитро-1Н-пиразол-3-ил)пиридина (950 мг, 5,00 ммоль), 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил-4-метилбензолсульфоната (1,69 г, 5,41 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,44 г, 7,50 ммоль) в безводном THF:DMF (15 мл, 4:1, объем/объем) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл), органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO_4 , концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (0-100% EtOAc в гексане, градиент) с получением соединения 138 в виде светло-коричневого полутвердого вещества (910 мг, 55,14%). MS (m/e): 330,34 (MH^+).

Пример 25. Получение 4-(4-нитро-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексан-1-она 140



К перемешиваемому раствору соединения 138 (910 мг, 2,75 ммоль) в ацетоне:H₂O (20 мл, 1:1, объем/объем) добавляли п-толуолсульфонат пиридина (1,38 г, 5,50 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Ацетон выпаривали in vacuo, водный слой гасили с помощью NaOH до pH 8, экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл), органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над MgSO_4 , концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (0-100% MeOH в DCM, градиент) с получением соединения 140 в виде темно-коричневого масла (600 мг, 76,08%). MS (m/e): 286,29 (MH^+).

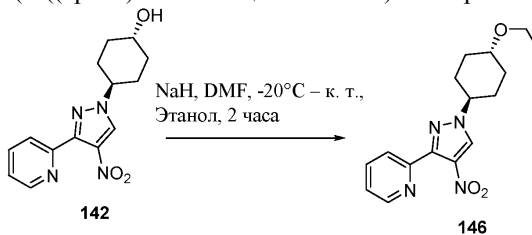
Пример 26. Получение (транс)-4-(4-нитро-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексан-1-ола 142



NaBH_4 (20 мг, 0,524 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 2 (600 мг, 2,10 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C, перемешивали в течение 0,5 ч, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (0-100% MeOH (1 М раствор NH_3) в DCM, градиент) с получением продукта 142 в виде вязкого масла (362 мг, 60%).

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,77 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,14 (m, 8H). LCMS: чистота: 87,43%. MS (m/e): 288,31 (MH^+).

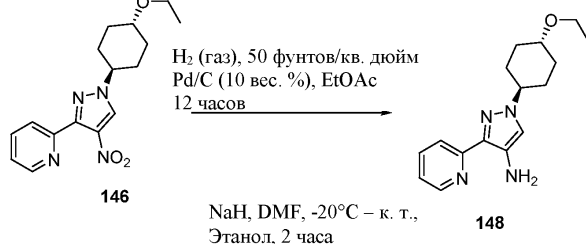
Пример 27. Получение 2-(1-((транс)-4-этоксикиклогексил)-4-нитро-1Н-пиразол-3-ил)пиридина 146



NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 60 мг, 1,50 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 142 (360 мг, 1,25 ммоль) и йодэтана (200 мкл, 2,50 ммоль) в безводном DMF (8 мл) при -20°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл), экстрагировали EtOAc (3×50 мл), органический слой промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над MgSO_4 , концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (0-100% EtOAc в гексане, градиент) с получением продукта 146 в виде вязкого масла (296 мг,

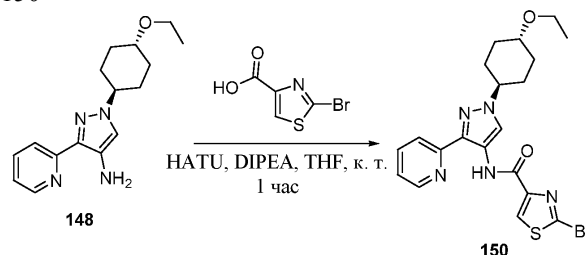
74,93%). MS (m/e): 316,36 (MH⁺).

Пример 28. Получение 1-((транс)-4-этоксикиклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-амина 148



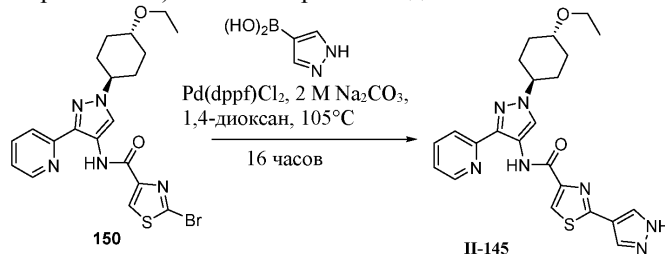
Раствор соединения 146 (290 г, 0,917 ммоль) в EtOAc (10 мл) с Pd/C (10 вес.%, 50 мг) гидрогенизировали в атмосфере H₂ (газ) при 50 фунтов/кв.дюйм в течение 12 ч, фильтровали через целит и концентрировали с получением соединения 148 в виде вязкого масла (230 мг, 87,61%). MS (m/e): 286,38 (MH⁺).

Пример 29. Получение 2-бром-N-(1-((транс)-4-этоксикиклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида 150



HATU (458 мг, 1,20 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты (184 мг, 0,883 ммоль) и DIPEA (280 мкл, 1,61 ммоль) в безводном THF (4 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин с последующим добавлением раствора соединения 148 (230 мг, 0,803 ммоль) в безводном THF (4 мл). Через 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), органический слой промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над MgSO₄, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (0-100% EtOAc в гексане, градиент) с получением продукта 150 в виде полутвердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. Предполагаемый количественный выход. MS (m/e): 476,39 (MH⁺).

Пример 30. Получение соединения II-145: N-(1-((транс)-4-этоксикиклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида

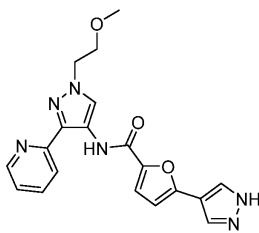


Смесь неочищенного соединения 150 (0,803 ммоль), 1H-пиразол-4-бороновой кислоты (180 мг, 1,61 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (65,6 мг, 0,080 ммоль), 2 M Na₂CO₃ (1,61 мл, 3,21 ммоль) и безводного 1,4-диоксана (10 мл) нагревали при 105°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл), органический слой промывали солевым раствором (20 мл), высушивали MgSO₄, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (0-100% EtOAc в гексане, градиент) с получением полутвердого вещества, которое подвергали аналитической очистке, с последующей лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения II-145 в виде белого рассыпчатого твердого вещества (75 мг, 20,15%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,74 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,39 (t, J=6,9 Гц, 1H), 4,29 (t, J=11,7 Гц, 1H), 3,47 (td, J=7,1, 5,8 Гц, 2H), 3,35 (t, J=11,7 Гц, 1H), 2,09 (d, J=11,6 Гц, 4H), 1,87 (q, J=11,8 Гц, 2H), 1,35 (q, J=11,2 Гц, 2H), 1,10 (t, J=6,9 Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 463,56 (MH⁺).

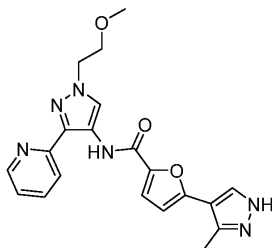
Следующие иллюстративные соединения получали с применением способов для примеров 1-23. Характеристики для данных дополнительных соединений представлены ниже.

I-5: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида



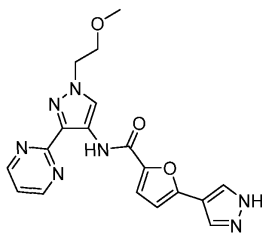
^1H ЯМР (DMSO d_6 , 300 МГц): δ 11,66 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12-7,92 (m, 4H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,79-6,78 (m, 1H), 4,37 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,75 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,27 (s, 3H); LCMS (масса/заряд): 379,52 (MH^+).

I-6: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид муравьиной кислоты



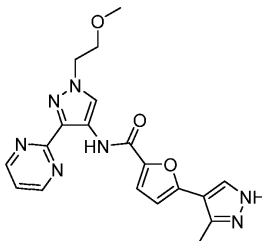
LCMS (масса/заряд): 393,49 (MH^+).

I-7: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



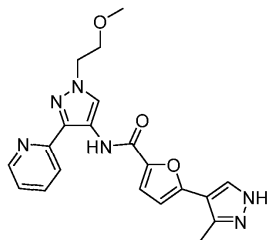
LCMS (масса/заряд): 380,54 (MH^+).

I-8: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



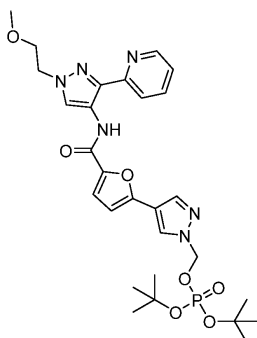
^1H ЯМР (DMSO d_6 , 300 МГц): δ 11,09 (s, 1H), 8,93 (d, $J=3,3$ Гц, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,49 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,40 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,76 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS (масса/заряд): 394,45 (MH^+).

I-9: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



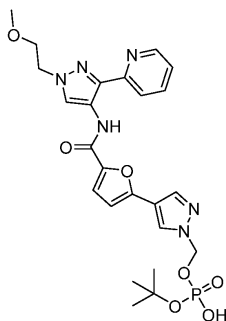
^1H ЯМР (DMSO d_6 , 300 МГц): δ 11,43 (s, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05-7,91 (m, 3H), 7,43-7,29 (m, 1H), 7,30 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,37 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,75 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); LCMS (масса/заряд): 393,53 (MH^+).

I-10: ди-трет-бутил-((4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфат



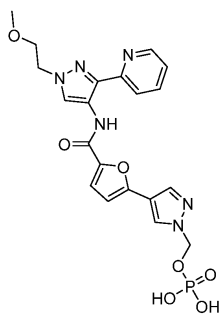
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 11,86 (s, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,23 (d, J=6,7 Гц, 1H), 6,52 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,94 (d, J=13,3 Гц, 2H), 4,34 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,83 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,44 (s, 18H); LCMS (масса/заряд): 601,70 (МН⁺).

I-11: трет-бутил-((4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)гидрофосфат



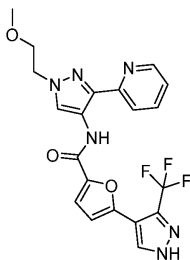
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 11,61 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,03 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,37 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,79-5,70 (m, 2H), 4,26 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,78 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LCMS (масса/заряд): 545,74 (МН⁺).

I-12: (4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат



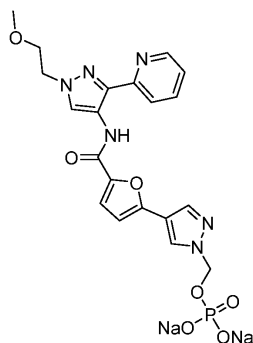
¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 11,71 (s, 1H), 8,86-8,84 (m, 1H), 8,38-8,37 (m, 2H), 8,06-7,92 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,88 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,92 (d, J=10,0 Гц, 2H), 4,38 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,75 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,27 (s, 3H); LCMS (масса/заряд): 489,51 (МН⁺).

I-13: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



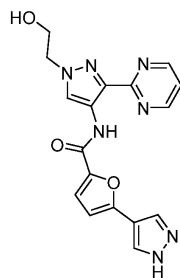
LCMS (масса/заряд): 447,67 (МН⁺).

I-14: (4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат натрия



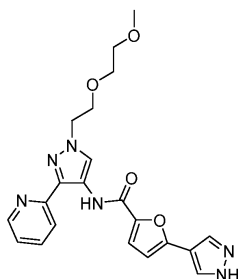
^1H ЯМР (D_2O , 300 МГц): δ 7,90-7,86 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (t, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,65 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,64 (d, $J=3,3$ Гц, 2H), 4,02 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,75 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,35 (s, 3H); LCMS (масса/заряд): 489,24 (MH^+).

I-15: N-(1-(2-гидроксиэтил)-3-(пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



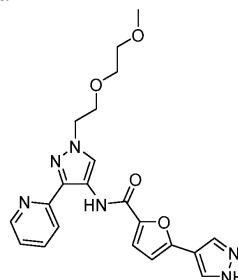
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 11,31 (s, 1H), 8,98 (d, $J=3,3$ Гц, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,50 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,98 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,27 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H); LCMS (масса/заряд): 366,55 (MH^+).

I-16: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



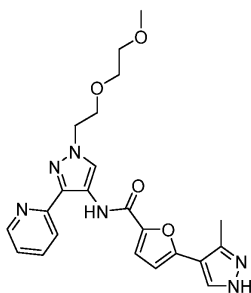
LCMS (масса/заряд): 423,60 (MH^+).

I-17: хлористоводородная соль N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида



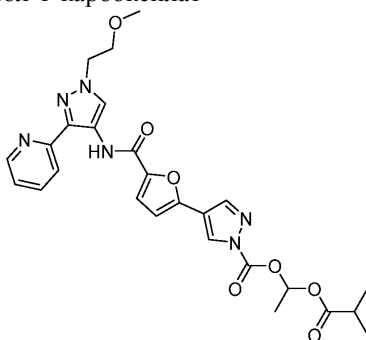
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 11,65 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,04-7,93 (m, 2H), 7,29 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,37 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,84 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,22 (s, 3H); LCMS (масса/заряд): 423,62 (MH^+).

I-18: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



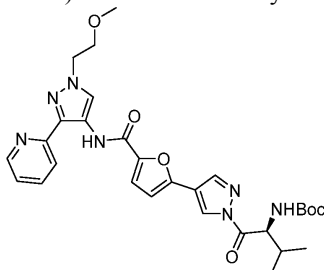
^1H ЯМР (DMSO d_6 , 300 МГц): δ 11,40 (s, 1H), 8,63-8,61 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02-7,89 (m, 3H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,34 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,81 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS (масса/заряд): 437,66 (MH^+).

I-19: 1-(изобутирилокси)этил-4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



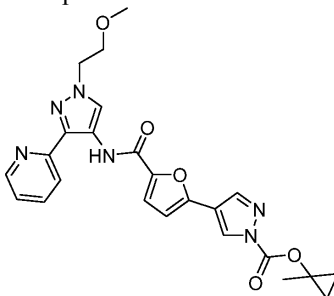
^1H ЯМР (DMSO d_6 , 300 МГц): δ 11,72 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,38 (d, $J=3,3$ Гц, 2H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,34 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 4,38 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,76 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,63 (s, $J=3,3$ Гц, 1H), 1,66 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,11 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); LCMS (масса/заряд): 537,68 (MH^+).

I-20: трет-бутил-(S)-(1-(4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат



^1H ЯМР (DMSO d_6 , 300 МГц): δ 11,71 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,76-8,74 (m, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,05-7,93 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 4,38 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,76 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (s, $J=6,7$ Гц, 6H); LCMS (масса/заряд): 578,76 (MH^+).

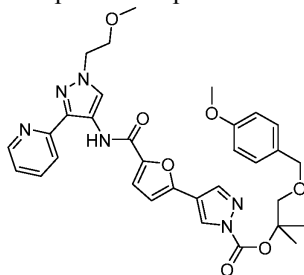
I-21: 1-метилциклопропил-4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



^1H ЯМР (DMSO d_6 , 300 МГц): δ 11,71 (s, 1H), 8,75-8,72 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,38 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,76 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 0,86 (t, $J=6,7$ Гц, 2H); LCMS (масса/заряд): 477,66 (MH^+).

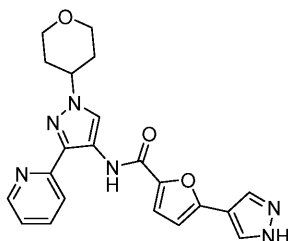
I-22: 1-(4-(метоксибензил)окси)-2-метилпропан-2-ил-4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-

пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



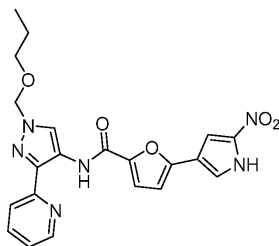
¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 11,73 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,21 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,83 (d, J=6,7 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,38 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,75 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,61 (s, 6H); LCMS (масса/заряд): 615,79 (МН⁺).

I-23: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



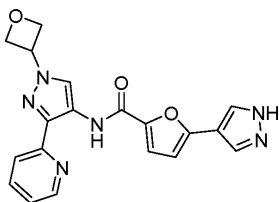
¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 13,27 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,28 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,79 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,53 (s, br, 1H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,04 (s, br, 4H); LCMS (масса/заряд): 405,56 (МН⁺).

I-24: 5-(5-нитро-1H-пиррол-3-ил)-N-(1-(пропоксиметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



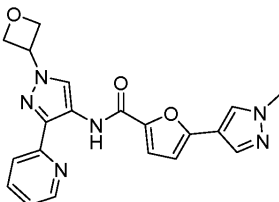
LCMS (масса/заряд): 437,54 (МН⁺).

I-25: N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,20 (br, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,70 (d, J=6,6 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,8,07 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,23 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,72 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,66 (p, J=6,6 Гц, 1H), 4,94-4,87 (m, 4H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 377,47 (МН⁺).

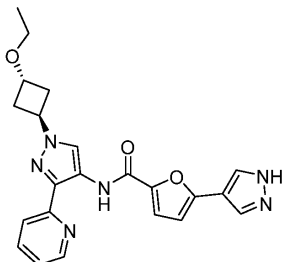
I-26: 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,76 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, J=10,2 Гц, 1H), 7,97 (dt, J=7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45 (ddd, J=7,5, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,75 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,71 (p, J=6,9 Гц, 1H), 4,97-4,94 (m, 4H), 3,94 (s, 3H); LCMS: чистота: 100%;

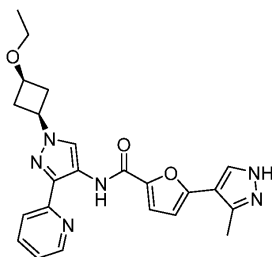
MS (m/e): 391,48 (MH⁺).

I-27: N-(1-((1,3-транс)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



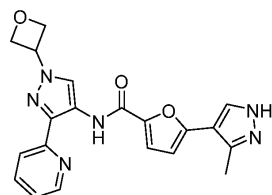
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,73 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,06 (p, J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,40 (q, J=6,9 Гц, 2H), 2,74-2,66 (m, 2H), 1,14 (t, J=6,9 Гц, 3H); LCMS: чистота: 91,98%; MS (m/e): 419,60 (MH⁺).

I-29: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



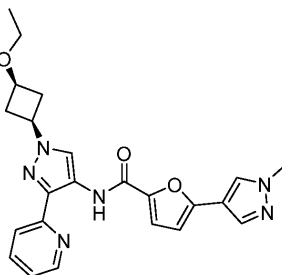
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,64 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,67 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,60 (p, J=6,9 Гц, 1H), 3,83 (p, J=7,5 Гц, 1H), 3,40 (q, J=6,9 Гц, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 91,56%; MS (m/e): 433,52 (MH⁺).

I-30: 5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



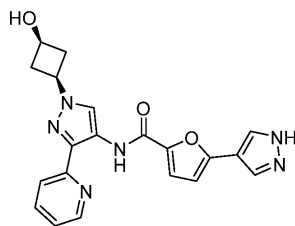
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,99 (br, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,97 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,67 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,70 (p, J=6,9 Гц, 1H), 4,96-4,92 (m, 4H), 2,54 (s, 3H); LCMS: чистота: 88,90%; MS (m/e): 391,51 (MH⁺).

I-31: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



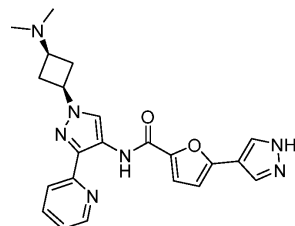
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,94 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (ddd, J=7,5, 5,0, 1,3 Гц, 1H), 7,26 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,75 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,60 (p, J=8,4 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (p, J=6,6 Гц, 1H), 3,40 (q, J=6,9 Гц, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,13 (t, J=6,9 Гц, 3H); LCMS: чистота: 91,65%; MS (m/e): 433,57 (MH⁺).

I-32: N-(1-((1,3-цис)-3-гидроксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



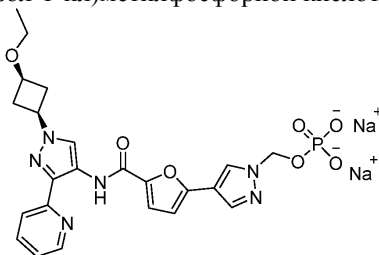
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,23 (br, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (br, 1H), 8,04 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,31 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,96 (q, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,40 (m, 2H); LCMS: чистота: 92,77%; MS (m/e): 391,56 (MH^+).

I-34: N-(1-((1,3-дис-)-3-(гидроксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пирозол-4-ил)-5-(1Н-пирозол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



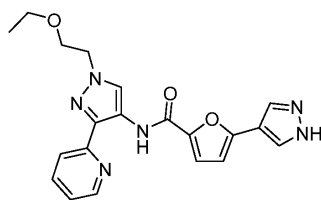
LCMS: чистота: 94,57%; MS (m/e): 418,59 (MH^+).

I-35: динатриевая соль (4-(5-((1-((1,3-дис-)-3-(этоксидиметилциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пирозол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пирозол-1-ил)метилфосфорной кислоты



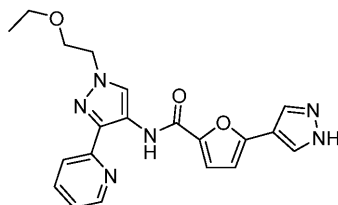
^1H ЯМР (300 МГц, Оксид дейтерия) δ 7,77 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,03 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,50 (d, $J=9,9$ Гц, 2H), 4,07 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,86 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,44 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,10 (q, $J=9,3$ Гц, 2H), 1,10 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); LCMS: чистота: 98,27%; MS (m/e): 529,62 (MH^+).

I-37: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пирозол-4-ил)-5-(1Н-пирозол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



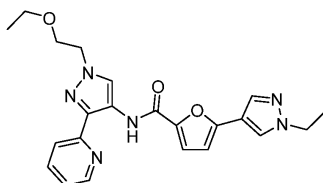
MS (ESI) (масса/заряд): 393 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

I-38: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пирозол-4-ил)-5-(1Н-пирозол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



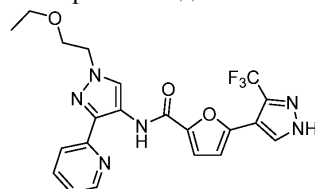
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,74 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,02 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,94 (td, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,79 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,45 (q, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,08 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 393 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

I-39: соль муравьиной кислоты N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пирозол-4-ил)-5-(1Н-пирозол-4-ил)фуран-2-карбоксида



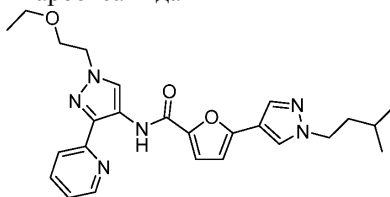
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,77-8,71 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,02 (dt, $J=8,1$, 1,2 Гц, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,91 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,42 (ddd, $J=7,3$, 5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,27 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,24 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,79 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,45 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,45 (t, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,08 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-41: соль муравьиной кислоты N-(1-(2-этоксипропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



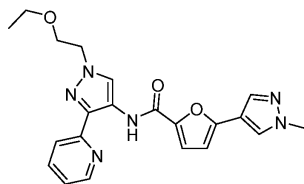
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,63 (ddd, $J=5,1$, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,50 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (dt, $J=8,0$, 1,1 Гц, 1H), 7,92 (td, $J=7,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (ddd, $J=7,3$, 5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,34 (dd, $J=3,6$, 0,6 Гц, 1H), 6,80 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,79 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,45 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,08 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-43: соль муравьиной кислоты N-(1-(2-этоксипропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-изопентил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



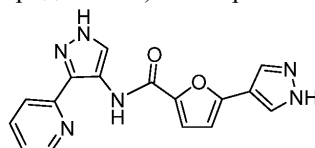
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,73 (ddd, $J=5,0$, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,02 (dt, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,40 (ddd, $J=7,3$, 5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,27 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,35 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,23 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,78 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,45 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,74 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,51 (dp, $J=13,4$, 6,7 Гц, 1H), 1,08 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,93 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); MS (ESI) (масса/заряд): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-45: соль муравьиной кислоты N-(1-(2-этоксипропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



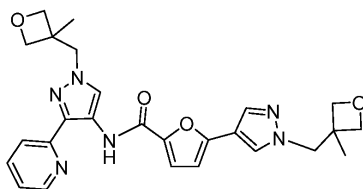
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,02 (dt, $J=8,1$, 1,2 Гц, 1H), 7,94 (ddd, $J=8,0$, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,47 (m, 1H), 7,43 (ddd, $J=7,3$, 4,9, 1,4 Гц, 1H), 7,28 (dd, $J=3,6$, 0,5 Гц, 1H), 6,83-6,70 (m, 1H), 4,36 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,45 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,08 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-47: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



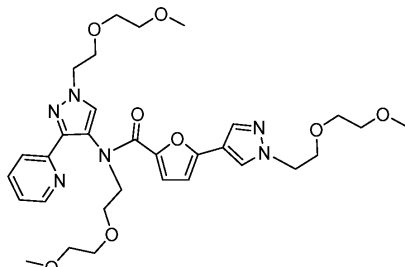
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,40-12,84 (m, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,75 (dt, $J=5,0$, 1,3 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16-7,81 (m, 3H), 7,42 (ddd, $J=7,5$, 5,0, 1,3 Гц, 1H), 7,27 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=3,5$ Гц, 1H); MS (ESI) (масса/заряд): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-48: 5-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



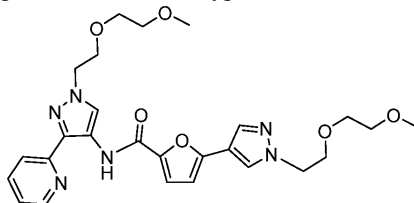
MS (ESI) (масса/заряд): 489 $[M+H]^+$.

I-50: N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



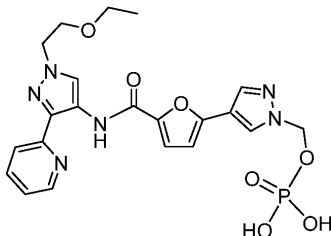
MS (ESI) (масса/заряд): 627 $[M+H]^+$.

I-52: 5-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



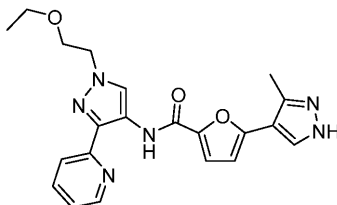
MS (ESI) (масса/заряд): 525 $[M+H]^+$.

I-54: (4-(5-((1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат



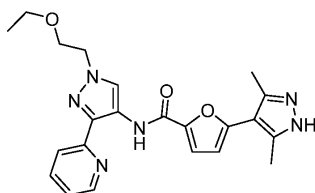
^1H ЯМР(300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (s, 1H), 8,83 (dt, $J=5,0, 1,3$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 8,09-7,86 (m, 3H), 7,49-7,33 (m, 1H), 7,28 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J=10,9$ Гц, 2H), 4,35 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,78 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,45 (dd, $J=14,0, 7,0$ Гц, 2H), 1,08 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 503 $[M+H]^+$.

I-56: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



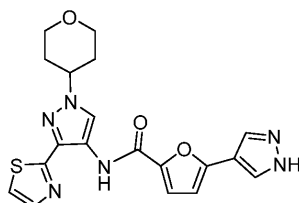
MS (ESI) (масса/заряд): 407 $[M+H]^+$.

I-58: 5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



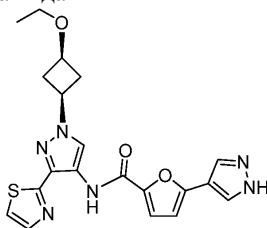
MS (ESI) (масса/заряд): 421 $[M+H]^+$.

I-60: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



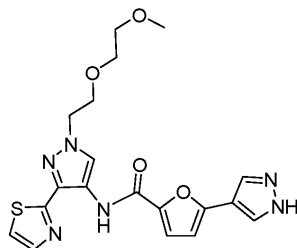
MS (ESI) (масса/заряд): 411 [M+H]⁺.

I-62: соль муравьиной кислоты N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



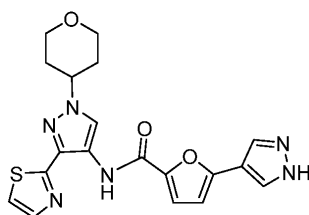
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,82 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,29 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,78 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,61 (tt, J=8,9, 7,3 Гц, 1H), 3,82 (qd, J=7,6, 6,4 Гц, 1H), 3,40 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,80 (dddd, J=11,5, 7,1, 5,9, 2,6 Гц, 2H), 2,46-2,31 (m, 2H), 1,14 (t, J=7,1 Гц, 3H) MS (ESI) (масса/заряд): 425 [M+H]⁺.

I-64: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



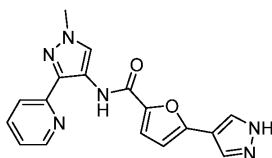
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=3,6, 0,5 Гц, 1H), 6,79 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,37 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,82 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,21 (d, J=0,5 Гц, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 429 [M+H]⁺.

I-65: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



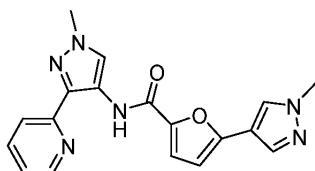
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,40 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=3,4, 1,0 Гц, 2H), 7,81 (dd, J=3,2, 1,2 Гц, 1H), 7,70-7,50 (m, 3H), 7,30 (dd, J=3,6, 1,2 Гц, 1H), 6,79 (dd, J=3,6, 1,1 Гц, 1H), 4,56 (tt, J=10,6, 6,0 Гц, 1H), 3,99 (dt, J=11,5, 3,3 Гц, 2H), 3,48 (td, J=11,2, 4,1 Гц, 2H), 2,09-1,95 (m, 4H); MS (ESI) (масса/заряд): 411 [M+H]⁺.

I-67: N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



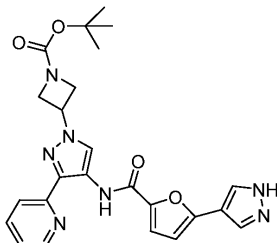
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,01-7,9 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,26 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J=3,3 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H); MS (m/e) 335,16 МН⁺.

I-69: 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты.



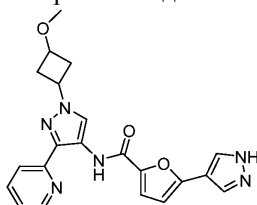
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00-7,9 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,26 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,9 (s, 3H); MS (m/e) 349,12 MH^+ .

I-70: трет-бутил-3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат, соль муравьиной кислоты



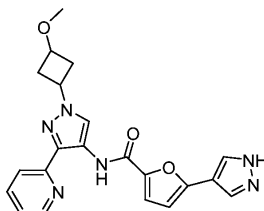
MS (m/e) 476,51 MH^+

I-71: цис-изомера соли муравьиной кислоты N-{1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида



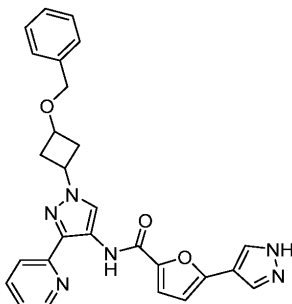
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,45-7,4 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H); MS (m/e) 405,4 MH^+ .

I-72: цис-изомера N-{1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида



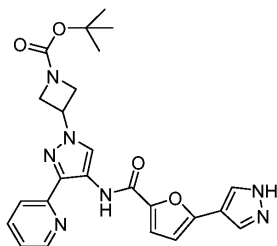
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,44-7,4 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H); MS (m/e) 405,5 MH^+ .

I-73: транс-изомер N-{1-(3-бензилокси)циклобутил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида,



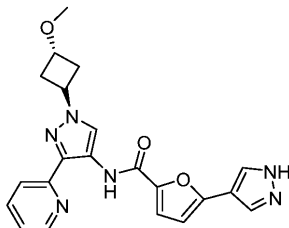
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,44-7,4 (m, 1H), 7,37-7,36 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,26 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,15-5,1 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,43-4,38 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H); MS (m/e) 481,53 MH^+ .

I-74: трет-бутил-3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



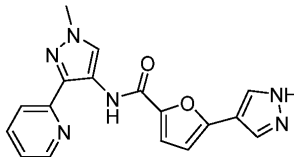
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,75 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 6,77 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 4,32 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,2 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (m/e) 476,78 MH^+ .

I-75: транс-изомер N-{1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида,



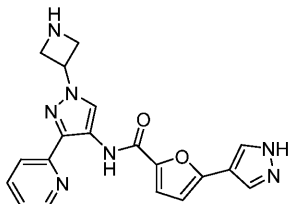
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,44-7,4 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,73-2,64 (m, 2H); MS (m/e) 405,51 MH^+ .

I-77: свободное основание N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида



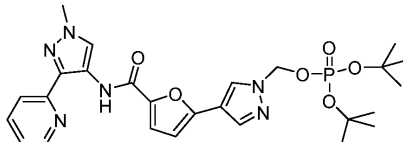
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,72 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,01-7,9 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,26 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H); MS (m/e) 335,16 MH^+ .

I-78: TFA-соль N-{1-(азетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида



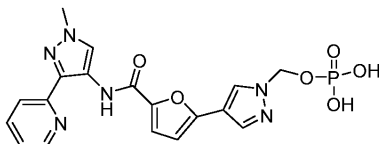
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78-8,76 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15-7,99 (m, 4H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,29 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 4H); MS (m/e) 376,45 MH^+ .

I-80: ди-трет-бутил-[[4-{4-(5-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил}метил]фосфат



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,84 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (bs, 1H), 8,01-7,9 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,29 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,37 (s, 18H); MS (m/e) 557,69 MH^+ .

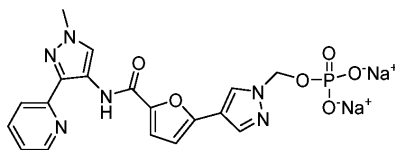
I-81: [4-{5-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил}-1H-пиразол-1-ил]метилдигидрофосфат



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,34 (bs, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99-

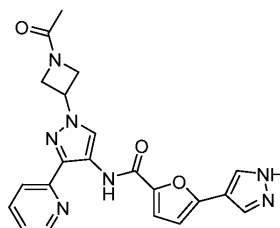
7,92 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,28 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,88 (d, J=10,8 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H); MS (m/e) 445,53 МН⁺.

I-82: [4-{5-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил}-1H-пиразол-1-ил]метилфосфат натрия



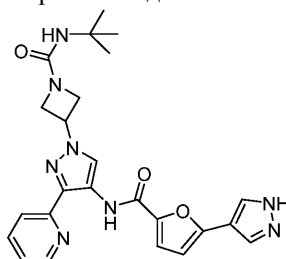
¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ 8,11 (bs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,07 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J=3,9 Гц, 1H), 6,36 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,6 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3,6 (s, 3H); MS (m/e) 445,53 МН⁺.

I-83: свободное основание N-{1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида



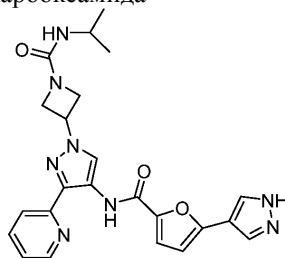
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,1-8,08 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,28 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,43-5,34 (m, 1H), 4,58 (t, J=8,7 Гц, 1H), 4,5-4,46 (m, 1H), 4,31 (t, J=9,6 Гц, 1H), 4,2-4,16 (m, 1H), 1,84 (s, 3H); MS (m/e) 418,61 МН⁺.

I-84: свободное основание 3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамида



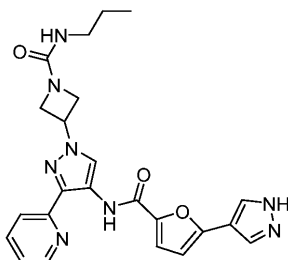
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,28 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,3-5,25 (m, 1H), 4,24 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 1,26 (s, 9H); MS (m/e) 475,65 МН⁺.

I-85: свободное основание 3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-N-изопропилазетидин-1-карбоксамида



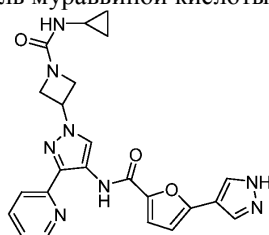
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,24 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H); MS (m/e) 461,58 МН⁺.

I-86: свободное основание 3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-N-пропилазетидин-1-карбоксамида



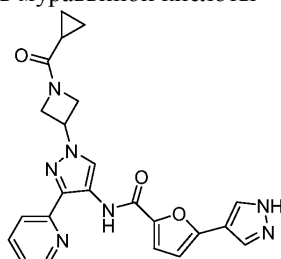
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75-8,74 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (bs, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,47-7,42 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,29-7,28 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,25 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,25 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,0-2,94 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 0,84 (t, J=7,5 Гц, 3H); MS (m/e) 461,58 МН⁺.

I-87: 3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-N-циклопропилазетидин-1-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



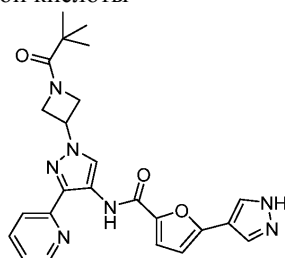
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (bs, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,14-8,04 (bs, 2H), 8,08-7,94 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 2H), 4,18-4,12 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 0,4 (m, 2H); MS (m/e) 459,57 МН⁺.

I-89: N-[1-{1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



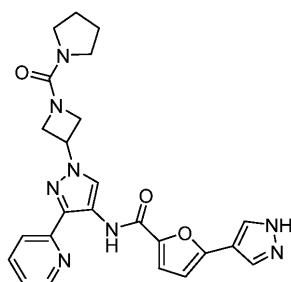
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,1-8,08 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,28 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,9 Гц, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 4,73 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,6 (т 1H), 4,37-4,3 (m, 1H), 4,2-4,16 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 0,76 (s, 2H), 0,74 (s, 2H); MS (т/е) 444,61 МН⁺.

I-91: N-[1-{1-пivaloилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



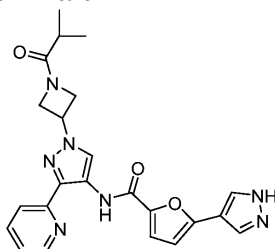
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,3-8,2 (ms, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 1,16 (s, 9H); MS (m/e) 460,61 МН⁺.

I-93: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-{3-(пиридин-2-ил)-1-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-3-ил}-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



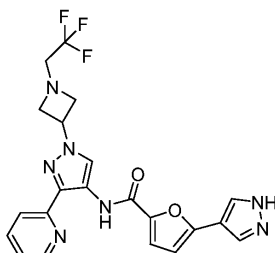
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (m, 1H), 8,49 b(s, 1H), 8,25-8,2 (bs, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 4H), 1,77 (bs, 4H); MS (m/e) 473,6 MH^+ .

I-95: N-[1-{1-изобутирилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



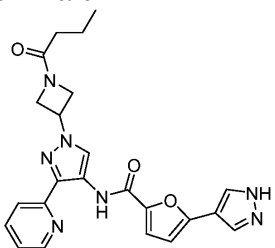
MS (m/e) 446,55 MH^+ .

I-97: TFA-соль N-(1Н-пиразол-4-ил)-N-{3-(пиридин-2-ил)-1-{1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил}-1Н-пиразол-4-ил}фуран-2-карбоксамида



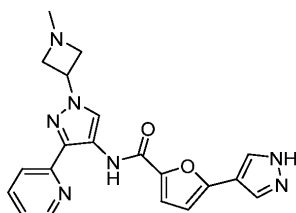
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,28 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 3,89 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 3,74 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,38 (q, $J=9,9$ Гц, 2H); MS (m/e) 458,55 MH^+ .

I-75: N-[1-{1-бутирилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75-8,74 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,59 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,5-4,45 (m, 1H), 4,32 (t, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,2-4,16 (m, 1H), 2,1 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,53 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 0,9 (t, $J=7,2$ Гц, 9H); MS (m/e) 446,58 MH^+ .

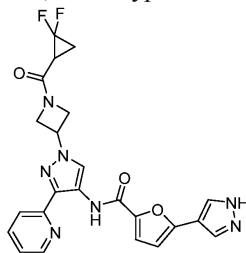
I-101: N-{1-(1-метилазетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,55-

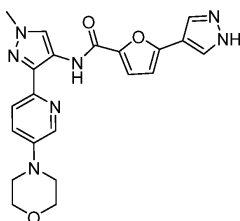
7,49 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,83 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,33 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 3,26 (t, J=8,1 Гц, 2H), m (t, 2H); MS (m/e) 390,55 МН⁺.

I-103: N-[1-{1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)азетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид, соль муравьиной кислоты



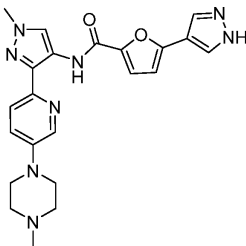
¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,29 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 1,9 (m, 2H); MS (m/e) 480,49 МН⁺.

I-105: N-(1-метил-3-(5-морфолинопиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



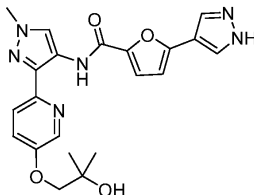
¹Н ЯМР(300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,38 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,85 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,74 (d, J=3,6 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (t, J=4,9 Гц, 4H), 3,27 (t, J=4,9 Гц, 4H). LCMS (масса/заряд): 420,55 (МН⁺).

I-106: N-(1-метил-3-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



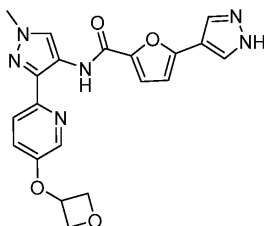
¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,37 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,27-8,23 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (t, J=6,4 Гц, 4H), 2,51 (t, J=6,4 Гц, 4H), 2,26 (s, 3H). LCMS (масса/заряд): 433,72 (МН⁺).

I-107: N-(3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



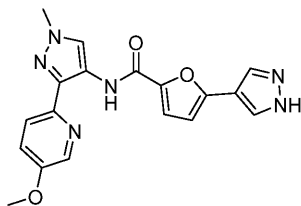
¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,30 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,60 (dd, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,78 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). LCMS (масса/заряд): 423,60 (МН⁺).

I-108: N-(1-метил-3-(5-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



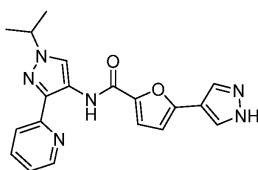
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,34 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=8,9$, 2,9 Гц, 1H), 7,28 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,48 (p, $J=5,4$, 5,0 Гц, 1H), 5,00 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,70-4,63 (m, 2H), 3,92 (s, 3H). LCMS (масса/заряд): 407,35 (MH^+).

I-109: N-(3-(5-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



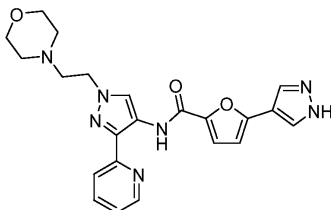
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,33 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,44 (d, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,62 (dd, $J=8,9$, 3,0 Гц, 1H), 7,31 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,96 (s, 3H); LRMS ($\text{M}+\text{H}$) масса/заряд 365,57.

I-110: N-(1-изопропил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



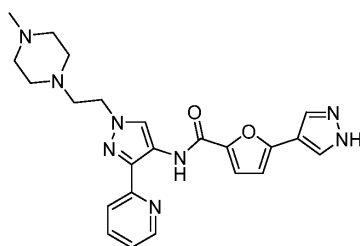
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,31 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,78 (ddd, $J=5,0$, 1,6, 1,0 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,08 (ddd, $J=8,1$, 1,1, 1,1 Гц, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,46 (ddd, $J=7,3$, 5,0, 1,3 Гц, 1H), 7,31 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,67 (hept, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,53 (d, $J=6,7$ Гц, 6H); LRMS ($\text{M}+\text{H}$) масса/заряд 363,67.

I-111: N-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



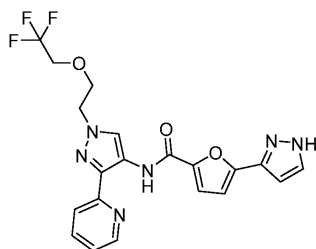
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 11,82 (s, 1H), 10,31 (v br s, 1H), 8,67 (ddd, $J=5,0$, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (ddd, $J=8,1$, 1,1, 1,1 Гц, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,78 (ddd, $J=8,0$, 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H, частично перекрывается с CHCl_3), 6,53 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 4,30 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,73-3,70 (m, 4H), 2,90 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,54-2,51 (m, 4H); LRMS ($\text{M}+\text{H}$) масса/заряд 434,84.

I-112: N-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



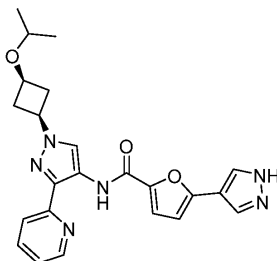
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,33 (br s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,77 (ddd, $J=5,0$, 1,6, 1,0 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (brs, 2H), 8,06 (ddd, $J=8,1$, 1,2 Гц, 1H), 7,98 (ddd, $J=7,7$, 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,46 (ddd, $J=7,3$, 5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,32 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,35 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,41 (br s, 2H), 2,80 (t, $J=6,5$ Гц, 3H), 2,50 (br s, частично перекрывается с DMSO, 2H), 2,34 (br s, 4H), 2,17 (s, 3H); LRMS ($\text{M}+\text{H}$) масса/заряд 447,76.

I-113: 5-(1H-пиразол-3-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



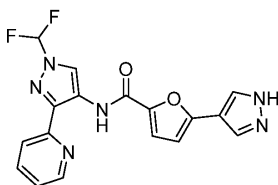
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,74 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05-7,93 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,28 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,43 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,16-4,01 (m, 4H); LCMS (масса/заряд): 447,13 (MH^+).

I-114: N-(1-((1,3-дифтор-3-изопропоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



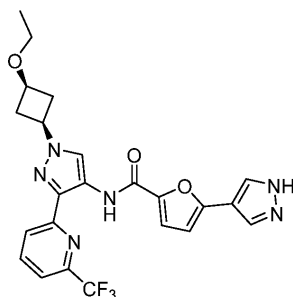
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,73 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,97 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (t, $d=6,3$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,89 (p, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,62 (p, $J=6,3$ Гц, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,10 (d, $J=6,3$ Гц, 6H); LCMS: чистота: 91,77%; MS (m/e): 433,22 (MH^+).

I-115: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



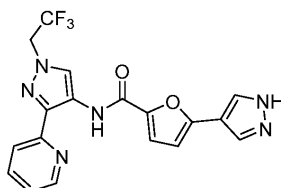
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,27 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,81 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,03 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (t, $J=58,5$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=7,4, 5,0$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=3,6$ Гц, 1H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 371,18 (MH^+).

I-116: N-(1-((1,3-дифтор-3-этоксиклобутил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,22 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,20 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,64 (p, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,84 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,41 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 1,13 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 487,25 (MH^+).

I-117: 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид

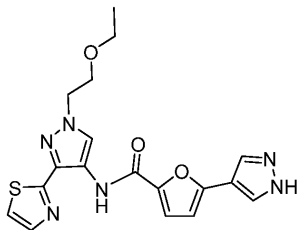


^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 8,76 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (s,

1H), 8,05-7,95 (m, 3H), 7,47 (t, J=5,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,78 (d,

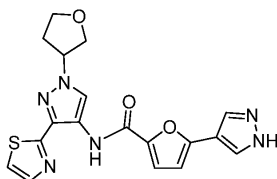
J=3,3 Гц, 1H), 5,28 (q, J=9,1 Гц, 2H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 403,18 (MH⁺); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 403,18 (MH⁺).

I-119: N-(1-(2-этоксипропил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



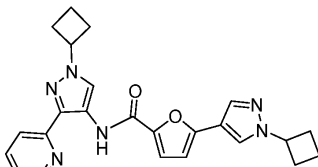
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,07 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,78 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,34 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,43 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,06 (t, J=7,0 Гц, 3H). MS (ESI) (масса/заряд): 399 [M+H]⁺.

I-120: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



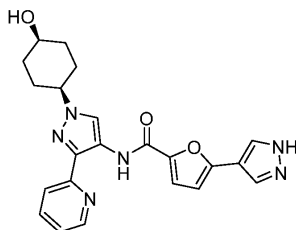
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,20 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,73 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,11 (dq, J=8,5, 4,1 Гц, 1H), 4,03-3,88 (m, 3H), 3,76 (td, J=8,3, 5,8 Гц, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H). MS (ESI) (масса/заряд): 397 [M+H]⁺.

I-122: 5-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



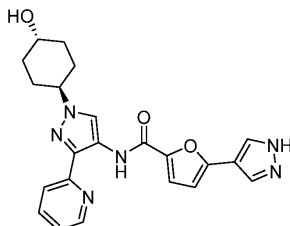
MS (ESI) (масса/заряд): 429 [M+H]⁺.

I-124: N-(1-((цис)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,23 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,72 (d, J=3,0 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,58 (m, 2H). LCMS: чистота: 81,36%. MS (m/e): 418,46 (MH⁺).

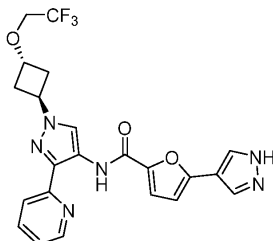
I-126: N-(1-((транс)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,26 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,71 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,40 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 1,95 (т, 6H), 1,38 (m, 2H). LCMS: чистота: 89,15%. MS (m/e): 418,46

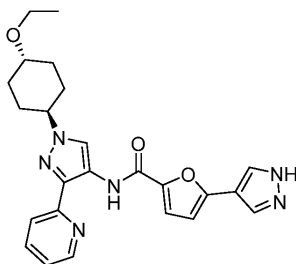
(MН⁺).

I-128: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((транс)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



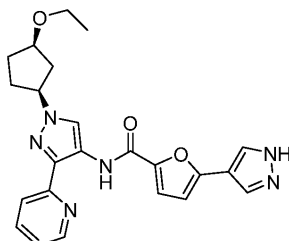
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,73 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,96 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,58 (m, 2H). LCMS: чистота: 92,43%. MS (m/e): 472,43 (MН⁺).

I-130: N-(1-((транс)-4-этоксикиклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



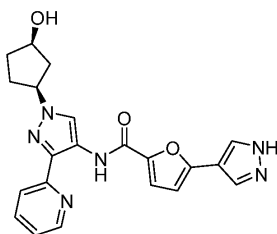
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,20 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,67 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,73 (t, J=6,9 Гц, 3H). LCMS: чистота: 93,93%. MS (m/e): 446,51 (MН⁺).

I-132: N-(1-((цис)-3-этоксикиклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,20 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,67 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,21 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,05 (t, J=6,9 Гц, 3H). LCMS: чистота: 98,04%. MS (m/e): 432,48 (MН⁺).

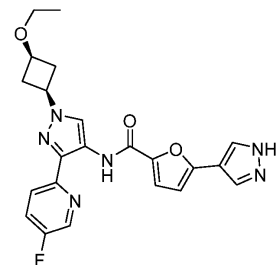
I-134: N-(1-((цис)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



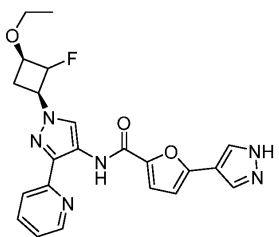
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,72 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,43 (d, J=14,7 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,77 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). LCMS: чистота: 93,14%. MS (m/e): 404,43 (MН⁺).

I-136: N-(1-((транс)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид

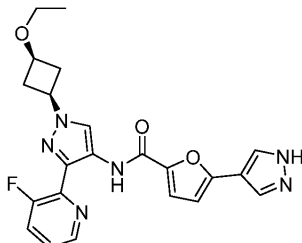
I-138: N-(1-((цис)-3-этоксидиклобутил)-3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



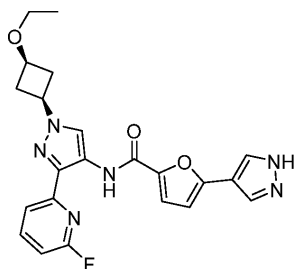
I-140: N-(1-((цис)-3-этокси-2-фторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



I-142: N-(1-((цис)-3-этоксиклобутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид

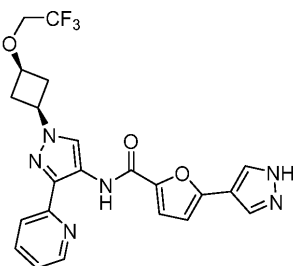


I-144: N-(1-((цис)-3-этоксидиклобутил)-3-(6-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



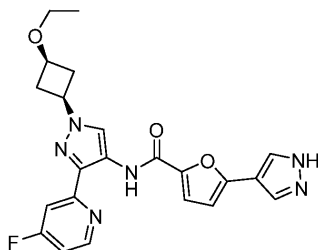
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,28 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,78 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,15 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 436,45 (MH^+).

I-146: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((цис)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



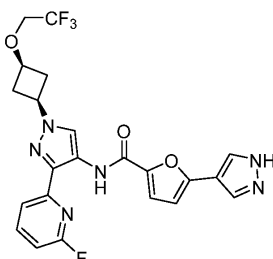
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,74 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,54 (m, 2H). LCMS: чистота: 95,52%. MS (m/e): 472,43 (MH^+).

I-148: N-(1-((цис)-3-этоксициклобутил)-3-(4-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



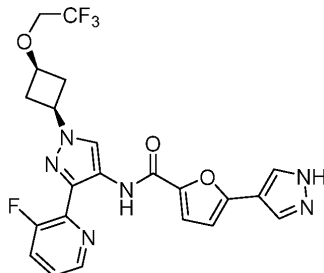
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,50 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,16 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 436,45 (MH^+).

I-150: N-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1-((цис)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



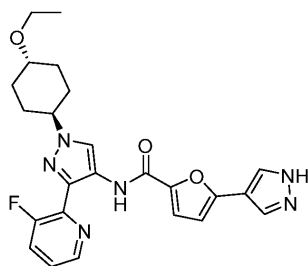
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,24 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,62 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,54 (m, 2H). LCMS: чистота: 97,7%. MS (m/e): 490,42 (MH^+).

I-152: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((цис)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



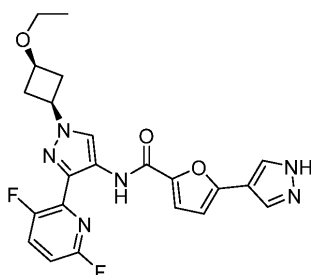
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,24 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,62 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,27 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,54 (m, 2H). LCMS: чистота: 94,59%. MS (m/e): 490,42 (MH^+).

I-154: N-(1-((транс)-4-этоксикислорокситетрагидрофуран-3-ил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



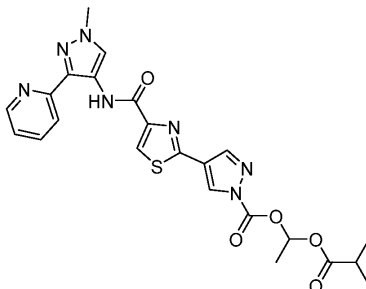
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,62 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,26 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,05 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,12 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 464,50 (MH^+).

I-156: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((3с)-3-этоксикиклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид



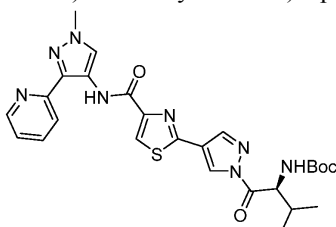
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,26 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,78 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,13 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 454,44 (MH^+).

II-2: 1-(изобутирилокси)этил-4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



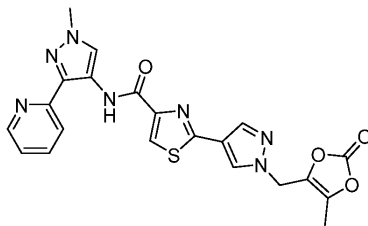
^1H ЯМР (DMSO d_6 , 300 МГц): δ 12,23 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,48-8,43 (m, 3H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,63 (septet, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,66 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,14-1,11 (m, 6H); LCMS (масса/заряд): 422,60 (MH^+).

II-3: трет-бутил-(S)-(3-метил-1-(4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)карбамат



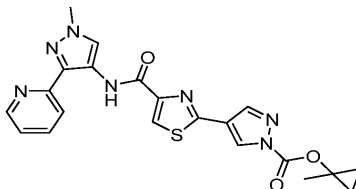
^1H ЯМР (DMSO d_6 , 300 МГц): δ 12,22 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,79-8,76 (m, 1H), 8,51-8,44 (m, 3H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 2H), 5,26-5,24 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,23-1,18 (m, 1H), 0,95 (d, $J=6,7$ Гц, 6H), 0,86-0,80 (m, 1H); LCMS (масса/заряд): 551,72 (MH^+).

II-4: 2-(1-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



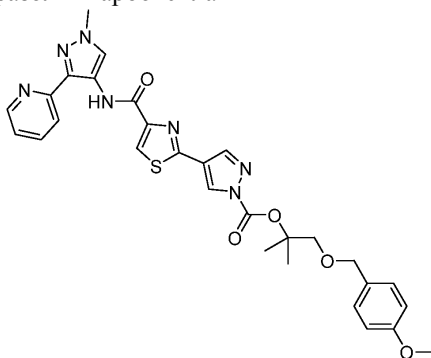
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,77 (d, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05-7,87 (m, 2H), 7,42 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); LCMS (масса/заряд): 464,61 (MH^+).

II-5: 1-метилциклопропил-4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



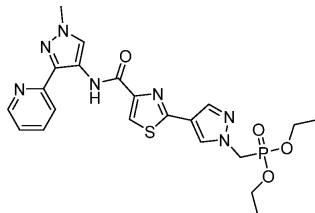
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 9,02 (t, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,73 (ddd, $J=5,0, 1,7, 0,9$ Гц, 1H), 8,58-8,27 (m, 3H), 8,15-7,77 (m, 3H), 7,41 (ddd, $J=7,1, 4,9, 1,5$ Гц, 1H), 3,96 (d, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,33-1,04 (m, 2H), 1,03-0,70 (m, 2H); LCMS (масса/заряд): 450,60 (MH^+).

II-6: 1-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпропан-2-ил-4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



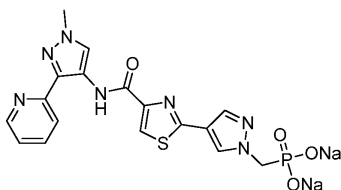
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,34-12,12 (m, 1H), 9,07-8,85 (m, 1H), 8,83-8,61 (m, 1H), 8,54-8,34 (m, 2H), 7,96 (dtd, $J=16,9, 8,0, 1,4$ Гц, 2H), 7,38 (ddd, $J=7,3, 4,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,34-7,11 (m, 2H), 6,94-6,70 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,96 (d, $J=1,1$ Гц, 3H), 3,81-3,60 (m, 5H), 1,80-1,47 (m, 6H); LCMS (масса/заряд): 588,74 (MH^+).

II-7: диэтил-((4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфонат



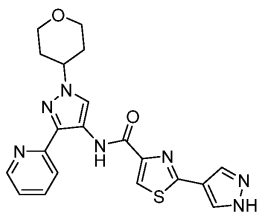
LCMS (масса/заряд): 502,52 (MH^+).

II-8: ((4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфонат натрия



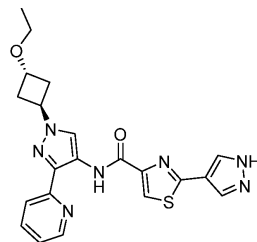
^1H ЯМР (300 МГц, Оксид дейтерия) δ 8,14 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,94-7,69 (m, 1H), 7,71-7,45 (m, 3H), 7,31 (t, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,25-7,01 (m, 1H), 4,29 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,67 (s, 3H); LCMS (масса/заряд): 446,50 (MH^+).

II-10: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



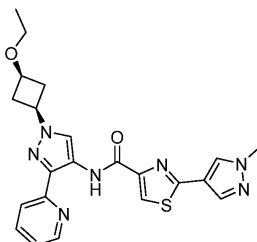
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,96-8,67 (m, 1H), 8,48 (d, $J=2,8$ Гц, 2H), 8,42-8,22 (m, 1H), 8,25-7,80 (m, 3H), 7,59-7,19 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,00 (dd, $J=10,8, 3,7$ Гц, 2H), 3,73-3,39 (m, 2H), 2,19-1,82 (m, 4H); LCMS (масса/заряд): 422,52 (MH^+).

II-12: N-(1-((1,3-транс)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



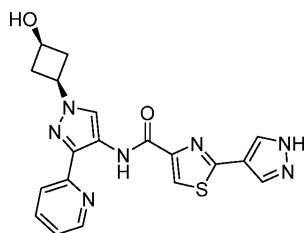
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,75 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,93 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,06 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,28 (p, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,40 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,14 (t, $J=6,9$ Гц, 3H); LCMS: чистота: 86,42%; MS (m/e): 436,50 (MH^+).

II-13: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



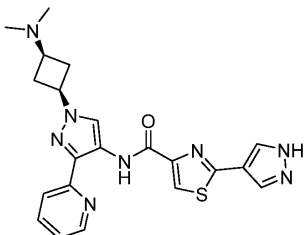
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,15 (s, 1H), 8,77 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,93 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,61 (p, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (p, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,41 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,14 (t, $J=6,9$ Гц, 3H); LCMS: чистота: 96,61%; MS (m/e): 450,77 (MH^+).

II-14: N-(1-((1,3-цис)-3-гидроксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



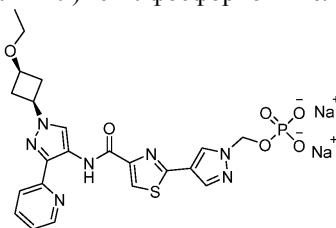
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 8,75 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,93 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41 (ddd, $J=7,4, 4,9, 1,3$ Гц, 1H), 5,32 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,48 (p, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,96 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 2H); LCMS: чистота: 97,58%; MS (m/e): 408,53 (MH^+).

II-15: N-(1-((1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



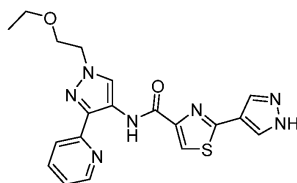
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,40 (br, 1H), 12,19 (s, 1H), 8,76 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,94 (td, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,73 (p, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,40 (s, 6H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 435,57 (MH^+).

II-16: динатриевая соль (4-(4-((1-(1,3-дис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты



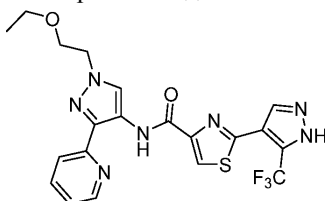
^1H ЯМР (300 МГц, Оксид дейтерия) δ 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,50 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,10 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,87 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,46 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,12 (t, $J=6,9$ Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 546,57 (MH^+).

II-18: соль муравьиной кислоты N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида



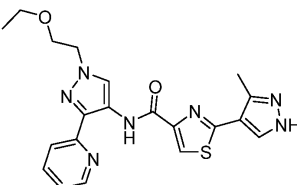
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,20 (s, 1H), 8,76 (ddd, $J=4,9, 1,7, 1,0$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, $J=0,5$ Гц, 1H), 8,06-7,87 (m, 2H), 7,42 (ddd, $J=7,3, 4,9, 1,4$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,80 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 1,17-1,00 (m, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 410 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

II-19: соль муравьиной кислоты N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида



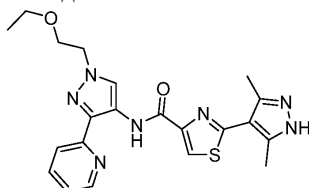
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,82 (s, 1H), 8,70 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,60 (dt, $J=5,0, 1,4$ Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,00 (dt, $J=8,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,90 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,36 (ddd, $J=7,4, 5,0, 1,3$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,79 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,46 (dd, $J=14,0, 7,0$ Гц, 2H), 1,09 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 478 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

II-21: соль муравьиной кислоты N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,64 (ddd, $J=5,0, 1,7, 0,9$ Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,31 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,92 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,67-7,50 (m, 3H), 7,44-7,35 (m, 1H), 4,36 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,46 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,15-1,02 (m, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 424 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

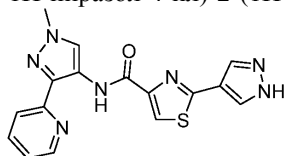
II-23: соль муравьиной кислоты 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,58 (dd, $J=3,9, 2,7$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, $J=0,3$ Гц, 1H), 8,07-7,97 (m, 1H), 7,91 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,38 (ddd, $J=7,5, 5,0, 1,3$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,46 (q, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,15-1,02 (m, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 424 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

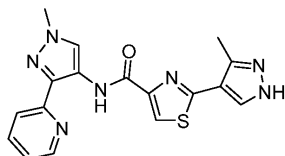
2H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,09 (t, J=7,0 Гц, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 438 [M+H]⁺.

II-26: N-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



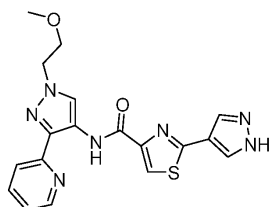
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 8,76 (d, J=4,8 Гц, 0H), 8,59-8,45 (s br, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, J=0,4 Гц, 1H), 8,13 (s br, 1H), 8,02-7,89 (m, 2H), 7,41 (ddd, J=7,2, 4,9, 1,5 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 352 [M+H]⁺.

II-27: 2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



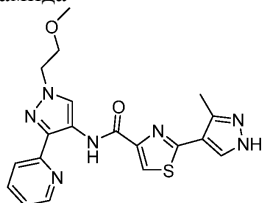
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 8,62 (ddd, J=5,1, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,89 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,83-7,65 (m, 1H), 7,36 (ddd, J=7,4, 5,0, 1,3 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 366 [M+H]⁺.

II-28: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



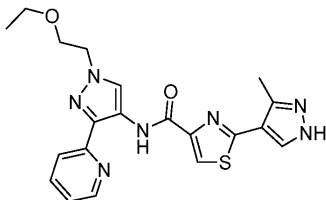
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,82-8,73 (m, 1H), 8,46 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,36-8,27 (m, 3H), 8,06-7,87 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 1H), 4,38 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,27 (s, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 395 [M+H]⁺.

II-29: соль муравьиной кислоты N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



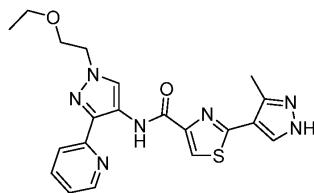
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 8,67-8,61 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,92 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (ddd, J=7,4, 5,0, 1,3 Гц, 1H), 4,38 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,76 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,69 (s, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 410 [M+H]⁺.

II-31: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



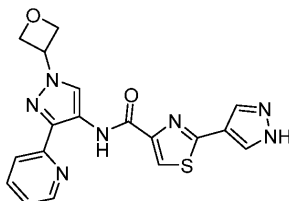
MS (ESI) (масса/заряд): 424 [M+H]⁺.

II-32: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид, соль муравьиной кислоты.



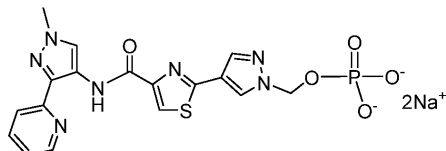
MS (ESI) (масса/заряд): 338 $[M+H]^+$.

II-34: N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



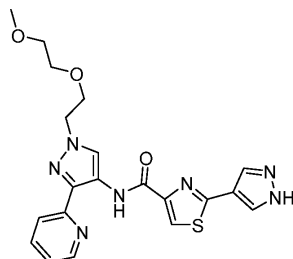
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,43 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 8,78 (ddd, $J=5,0, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, $J=3,5$ Гц, 0H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (dt, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,96 (td, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,45 (ddd, $J=7,5, 4,9, 1,3$ Гц, 1H), 5,72 (tt, $J=7,4, 6,5$ Гц, 1H), 4,98 (dd, $J=6,9, 2,0$ Гц, 4H); MS (ESI) (масса/заряд): 394 $[M+H]^+$.

II-36: (4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат натрия



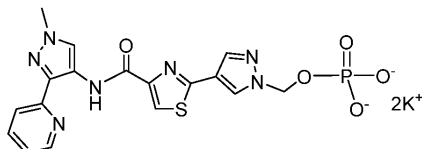
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,21 (s, 1H), 8,86 (dt, $J=4,8, 1,3$ Гц, 1H), 4,68-4,35 (m, 2H), 8,63 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,96-7,81 (m, 2H), 7,42 (ddd, $J=6,9, 4,9, 1,5$ Гц, 1H), 5,72 (d, $J=10,9$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 462 $[M+H]^+$.

II-37: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



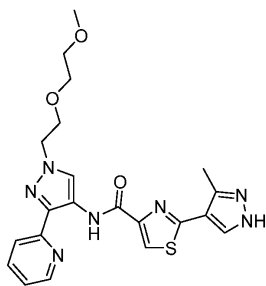
^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ 11,75 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,31 (dt, $J=3,0, 1,4$ Гц, 1H), 8,09-7,94 (m, 1H), 7,95-7,78 (m, 2H), 7,63-7,41 (m, 2H), 6,96 (dddd, $J=7,4, 4,9, 2,3, 1,2$ Гц, 1H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,97 (dt, $J=3,0, 1,8$ Гц, 2H), 2,76 (s, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 440 $[M+H]^+$.

II-38: (4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат калия



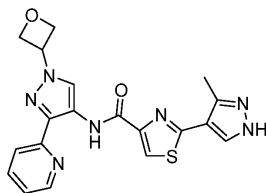
MS (ESI) (масса/заряд): 462 $[M+H]^+$.

II-39: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



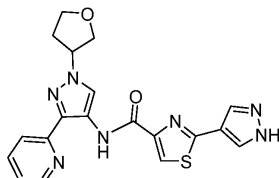
MS (ESI) (масса/заряд): 454 [M+H]⁺.

II-41: соль муравьиной кислоты 2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида



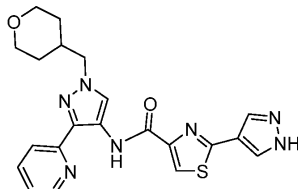
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,67 (ddd, J=5,0, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,96 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,44 (ddd, J=7,6, 5,0, 1,3 Гц, 1H), 5,80-5,66 (m, 1H), 4,98 (dd, J=6,9, 1,7 Гц, 4H), 2,69 (s, 3H); MS (ESI) (масса/заряд): 408 [M+H]⁺.

II-43: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида, соль муравьиной кислоты



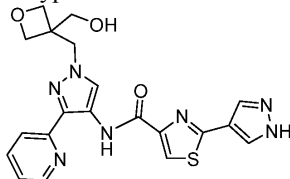
MS (ESI) (масса/заряд): 408 [M+H]⁺.

II-45: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида, соль муравьиной кислоты



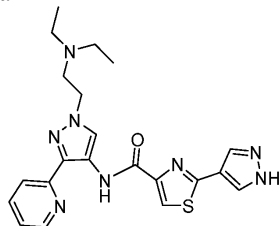
MS (ESI) (масса/заряд): 436 [M+H]⁺.

II-47: N-(1-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида, соль муравьиной кислоты



MS (ESI) (масса/заряд): 438 [M+H]⁺.

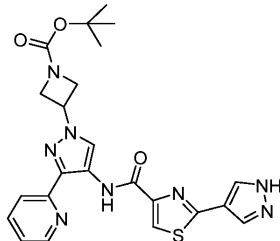
II-49: соль муравьиной кислоты N-(1-(2-(диэтиламино)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида



¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,76 (dt, J=4,9, 1,4 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,93 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (ddd, J=7,3, 4,9, 1,4 Гц, 1H), 4,25 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,60-3,44 (m, 4H), 2,85 (t, J=6,4 Гц, 2H), 0,93 (t, J=7,1 Гц, 6H); MS (ESI) (масса/заряд): 437

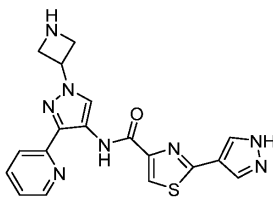
[M+H]⁺.

свободное основание II-54: трет-бутил-3-[4-{2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата



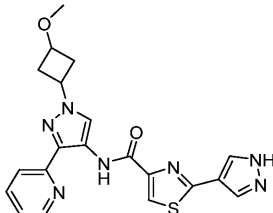
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,5 (bs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 4,33 (t, J=8,7 Гц, 2H), 4,23-3,36 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (m/e) 493,62 МН⁺.

II-55: TFA-соль N-{1-(азетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



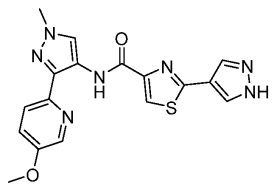
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,8 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,3 (s, 2H), 8,13-8,1 (m, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,5-7,46 (m, 1H), 5,57-5,52 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 4H); MS (m/e) 393,54 МН⁺.

II-57: цис-изомера свободного основания N-{1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



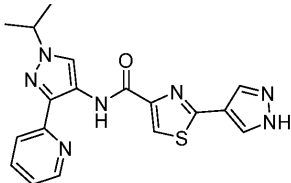
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,1 (bs, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H); MS (m/e) 422,58 МН⁺.

II-58: N-(3-(5-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



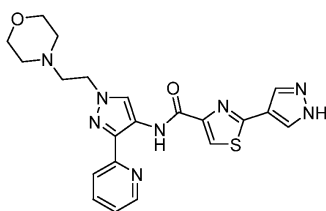
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,48 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,45 (dd, J=3,0, 0,6 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (brs, 1H), 7,99 (dd, J=8,9, 0,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,9, 3,0 Гц, 1H), 3,97 (s, 6H); LRMS (M+H) масса/заряд 382,66.

II-59: N-(1-изопропил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



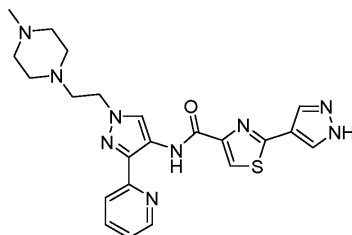
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,47 (s, 1H), 12,25 (s, 1H), 8,80 (ddd, J=4,9, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 8,55-8,54 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,06 (ddd, J=8,1, 1,2, 1,2 Гц, 1H), 7,97 (ddd, J=7,7, 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,45 (ddd, J=7,4, 4,9, 1,3 Гц, 1H), 4,67 (hept, J=6,7 Гц, 1H), 1,54 (d, J=6,7 Гц, 6H); LRMS (M+H) масса/заряд 380,65.

II-60: N-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



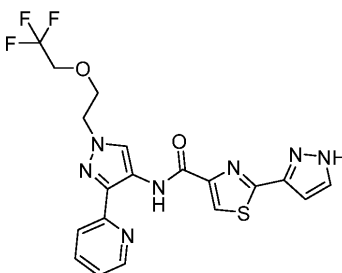
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 12,40 (s, 1H), 10,38 (br s, 1H), 8,72 (ddd, $J=4,9, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,77 (ddd, $J=8,0, 7,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H, частично перекрывается с CHCl_3), 4,31 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,74-3,70 (m, 4H), 2,91 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,55-2,52 (m, 4H); LRMS ($M+H$) масса/заряд 451,75

II-61: N-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



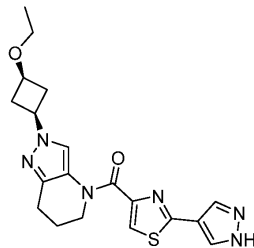
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,49 (br s, 1H), 12,24 (s, 1H), 8,80 (br d, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (v brs, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,04 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,97 (ddd, $J=7,5, 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,45 (ddd, $J=7,2, 5,0, 1,4$ Гц, 1H), 4,36 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,40 (br s, 2H), 2,81 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,51 (s, частично перекрывается с DMSO , 2H), 2,35 (br s, 4H), 2,18 (s, 3H); LRMS ($M+H$) масса/заряд 464,74.

II-66: 2-(1H-пиразол-3-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



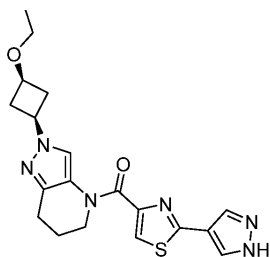
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,41 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,78-8,76 (m, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, br, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 4,44 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,13 (q, $J=10,8$ Гц, 2H), 4,04 (t, $J=6,7$ Гц, 2H); LCMS (масса/заряд): 464,11 (MH^+).

II-67: (2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-ил)(2-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-ил)метанон



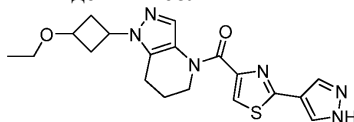
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 4H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,21 (t, $J=6,7$ Гц, 3H); LCMS (масса/заряд): 399,21 (MH^+).

II-68: R927583, (2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-ил)(2-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-ил)метанон в виде TFA-соли



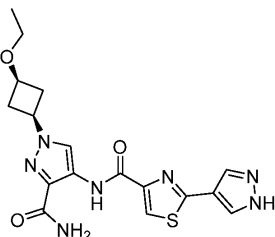
^1H ЯМР (300 МГц, MeOD- d_4) δ 8,17 (s, br, 3H), 7,92 (s, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 4H), 3,49 (q, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,83-2,53 (m, 6H), 2,07 (s, br, 2H), 1,21 (t, $J=6,7$ Гц, 3H), 4,13 (q, $J=10,8$ Гц, 2H).

II-69: R927597: (2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-ил)(1-(3-этоксиклобутил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-ил)метанон в виде TFA-соли



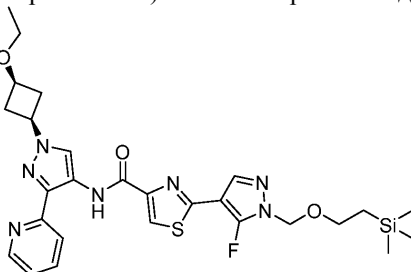
Смесь 63:37 региоизомеров с R927583 (II-68, выше).

II-70: N-(3-карбамоил-1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



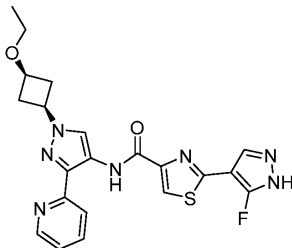
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,40 (q, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,83-2,74 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,13 (t, $J=6,7$ Гц, 2H); LCMS (масса/заряд): 402,20 (MH^+).

II-71: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-фтор-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



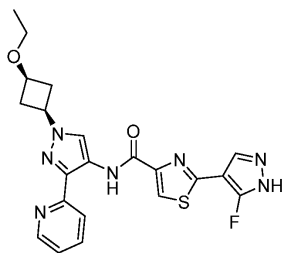
LCMS (масса/заряд): 584,33 (MH^+).

II-72: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



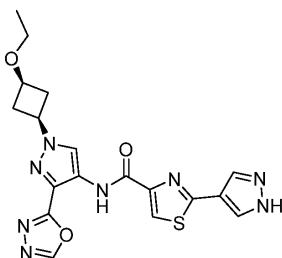
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,49-8,46 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 4,68-4,57 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,42 (q, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 2H), 1,15 (t, $J=6,7$ Гц, 2H); LCMS (масса/заряд): 454,22 (MH^+).

II-73: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты.



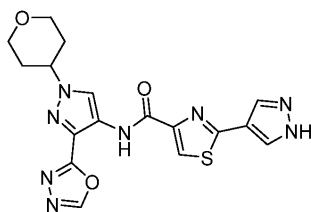
LCMS (масса/заряд): 454,15 (MH^+).

II-74: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



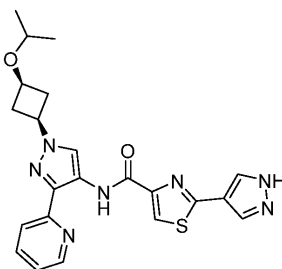
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 4,77-4,66 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,42 (q, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,15 (t, $J=6,7$ Гц, 2H); LCMS (масса/заряд): 427,24 (MH^+).

II-75: N-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



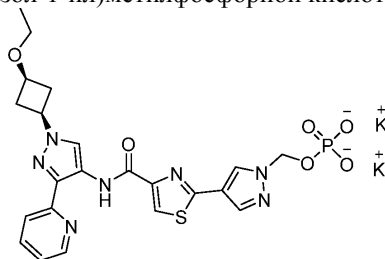
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 4,71-4,59 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 4H); LCMS (масса/заряд): 413,13 (MH^+).

II-76: N-(1-((1,3-дис)-3-изопропоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,75 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,93 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,58 (p, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,89 (p, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,63 (p, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 1,10 (d, $J=6,0$ Гц, 6H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 450,19 (MH^+).

II-77: дикалиевая соль 4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты

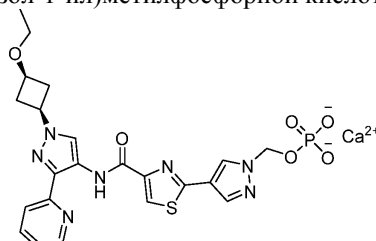


К смеси 4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата (300 мг) в ацетонитриле (2 мл) и воде (1 мл) добавляли 1,0 н. водный раствор гидроксида калия (1,1 мл, 2 экв.) После обработки ультразвуком в течение

ние 5 мин, раствор лиофилизировали в течение 24 ч. Полученный в результате порошок суспендировали в воде (1 мл) и изопропанол (5 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 5 мин до образования прозрачного раствора. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученный в результате осадок собирали посредством фильтрации, промывали изопропанолом (3×1 мл) и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение 24 ч с получением калиевой соли в виде белого твердого вещества (280 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, Оксид дейтерия) δ 7,83 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,57 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,91 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,49 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 546,23 (MH⁺).

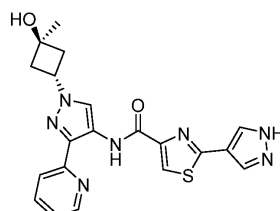
П-78: кальциевая соль (4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты



К смеси (4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата (309 мг) в ацетонитриле (2 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид кальция (42 мг, 1 экв.). После обработки ультразвуком в течение 5 мин, реакцию лиофилизировали в течение 24 ч. Полученный в результате порошок суспендировали в воде (1 мл) и изопропанол (5 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 5 мин, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный в результате осадок собирали посредством фильтрации, промывали изопропанолом (3×1 мл) и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение 24 ч с получением кальциевой соли в виде белого твердого вещества (300 мг).

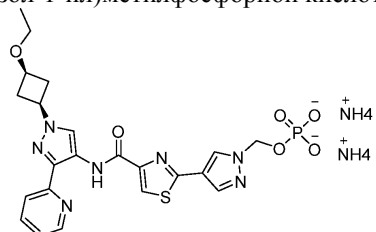
LCMS: чистота: 95,41%; MS (m/e): 546,22 (MH⁺).

П-79: N-(1-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 12,17 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,93 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (t, J=6,6 Гц, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,04 (p, J=7,8 Гц, 1H), 1,37 (s, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 422,22 (MH⁺).

П-80: диаммониевая соль (4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты

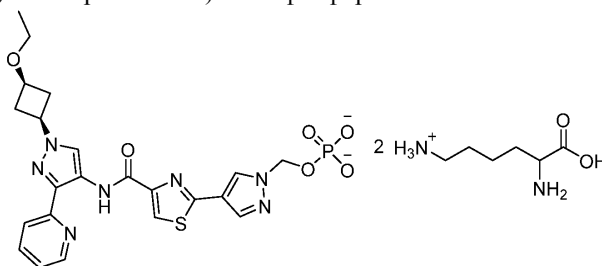


К смеси (4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата (200 мг) в ацетонитриле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли 2,0 н. раствор аммиака в метаноле (0,37 мл, 2 экв.). После обработки ультразвуком в течение 5 мин, раствор лиофилизировали в течение 24 ч. Полученный в результате порошок суспендировали в воде (0,5 мл) и изопропанол (3 мл). Полученный в результате осадок собирали посредством фильтрации, промывали изопропанолом (3×1 мл) и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение 24 ч с получением аммониевой соли (180 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, оксид дейтерия) δ 7,71 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,82 (t, J=5,7 Гц, 1H), 5,53 (d, J=7,8 Гц, 2H), 4,08 (p, J=7,8 Гц, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,48 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 546,15

(МН⁺).

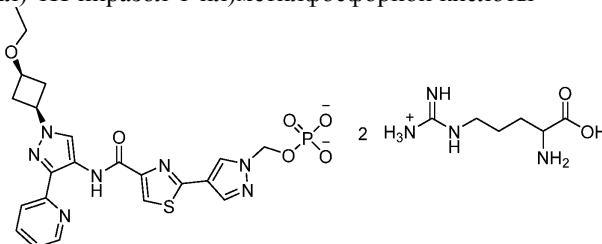
П-81: бис-лизининовая соль (4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты



К смеси (4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфата (200 мг) в ацетонитриле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли L-лизин (107 мг, 2 экв.). После обработки ультразвуком в течение 5 мин, раствор лиофилизировали в течение 24 ч. Полученный в результате порошок суспендировали в воде (0,5 мл) и изопропанол (3 мл). Полученный в результате осадок собирали посредством фильтрации, промывали изопропанолом (3×1 мл) и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение 24 ч с получением бис-лизининовой соли (200 мг) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, оксид дейтерия) δ 7,82 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,56 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,90 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,61 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,48 (q, J=6,9 Гц, 2H), 2,88 (t, J=7,5 Гц, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 4H), 1,63-1,53 (m, 4H), 1,42-1,29 (m, 4H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 546,15 (МН⁺).

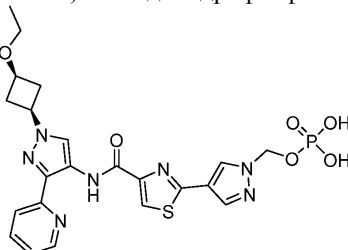
П-82: бис-аргининовая соль (4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты



К смеси (4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфата (200 мг) в ацетонитриле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли L-аргинин (128 мг, 2 экв.). После обработки ультразвуком в течение 5 мин, раствор лиофилизировали в течение 24 ч. Полученный в результате порошок суспендировали в воде (0,5 мл) и изопропанол (3 мл). Полученный в результате осадок собирали посредством фильтрации, промывали изопропанолом (3×1 мл) и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение 24 ч с получением бис-аргининовой соли (200 мг) в виде белого твердого вещества. Соль повторно растворяли в воде (0,5 мл) и ацетоне (8 мл). После нагревания при 50°C в течение 10 мин, раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученный в результате осадок собирали посредством фильтрации, промывали ацетоном и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение 24 ч с получением бис-аргининовой соли (120 мг) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, Оксид дейтерия) δ 7,88 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,57 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,15 (t, J=8,7 Гц, 1H), 3,91 (t, J=6,6 Гц, 1H), 3,62 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,49 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,08 (t, J=6,9 Гц, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 4H), 1,63-1,44 (m, 4H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 546,15 (МН⁺).

П-83: (4-(4-((1-((1,3-дис)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат



N-(1-((1,3-Дис)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-

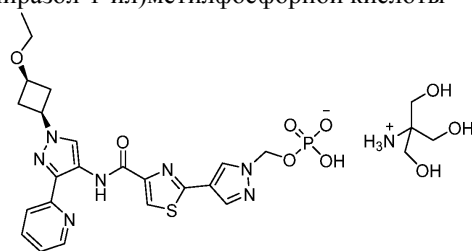
ил)тиазол-4-карбоксамид (59 г) и карбонат цезия (88 г, 2 экв.) суспендировали в диметилформамиде (500 мл), к реакционной смеси добавляли ди-трет-бутил-(хлорметил)фосфат (53 г, 1,5 экв.) и обеспечивали перемешивание смеси при комнатной температуре в течение 16-20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (1 л) и экстрагировали этилацетатом (2 × 800 мл). Объединенные органические слои выпаривали при комнатной температуре и очищали с применением колоночной хроматографии на системе Torgent Combiflash®Rf (этилацетат в смеси гексанов, от 20 до 100%) с получением сложного эфира пролекарства в виде бесцветного масла (85 г, выход 95%). LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 658,38 (M⁺).

Ди-трет-бутил((4-(4-((1-(1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)фосфат (85 г) растворяли в безводном дихлорметане (700 мл), полученный в результате раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч, когда анализ с помощью LC-MS показал полное превращение в кислоту, раствор выпаривали на ротационном испарителе при комнатной температуре. Остаток дополнительно высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение 24 ч с получением светло-желтого полутвердого вещества в виде кислоты, а затем ее применяли для образования солей.

(4-(4-((1-(1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат (100 мг) перемешивали в течение ночи при 50°C в ацетоне (10 мл) и воде (0,5 мл). Мутный раствор охлаждали до комнатной температуры. Белый осадок собирали посредством фильтрации, промывали ацетоном и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение 24 ч (90 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 8,83 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,40 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,90 (d, J=11,1 Гц, 2H), 4,60 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3,83 (t, J=6,6 Гц, 1H), 3,41 (q, J=6,9 Гц, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,13 (t, J=6,9 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 546,15 (M⁺).

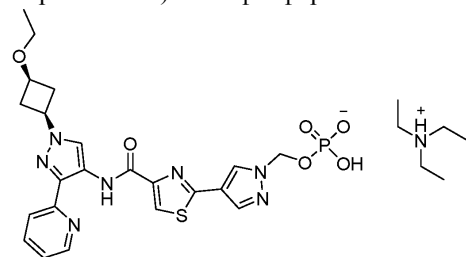
II-84: соль трис и (4-(4-((1-(1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты



К смеси (4-(4-((1-(1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфата (118 мг) в ацетонитриле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли трис-(гидроксиметил)аминометан (52 мг, 2 экв.). После обработки ультразвуком в течение 5 мин, раствор лиофилизировали в течение 24 ч. Полученный в результате порошок суспендировали в воде (0,5 мл) и ацетоне (5 мл). Раствор перемешивали при 50°C в течение 30 мин и охлаждали до комнатной температуры. Через одну неделю при комнатной температуре полученный в результате осадок собирали посредством фильтрации, промывали ацетоном (3×1 мл) и высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение 24 ч с получением моно-Трис соли (120 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, Оксид дейтерия) δ 7,83 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (t, J=6,0 Гц, 1H), 5,57 (d, J=8,1 Гц, 2H), 4,13 (t, J=7,5 Гц, 1H), 3,91 (t, J=6,9 Гц, 1H), 3,60 (s, 6H), 3,49 (q, J=6,9 Гц, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,14 (t, J=6,9 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 546,16 (M⁺).

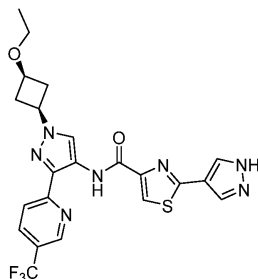
II-85: триэтиламинная соль (4-(4-((1-(1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты



¹H ЯМР (300 МГц, Оксид дейтерия) δ 7,81 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,87 (t, J=6,6 Гц, 1H), 5,55 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,11 (p, J=8,4 Гц, 1H), 3,90 (p, J=7,1 Гц, 1H), 3,48 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,05 (q, J=7,4 Гц, 6H), 2,80 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,3 Гц, 12H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 546,15 (M⁺).

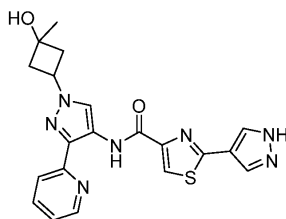
II-86: N-(1-(1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-

(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



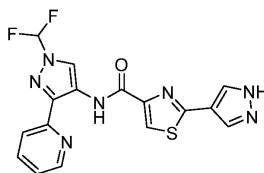
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,45 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,32-8,30 (m, 2H), 8,23 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,65 (p, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,84 (p, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,41 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,13 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); LCMS: чистота: 94,79%; MS (m/e): 502,27 (MH^+).

II-87: N-(1-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



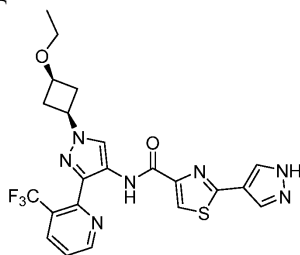
LCMS: чистота: 91,70%; MS (m/e): 422,16 (MH^+).

II-88: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



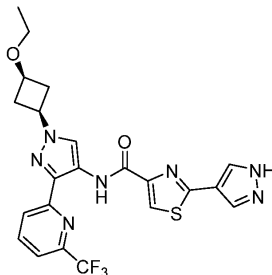
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,42 (s, 1H), 12,26 (s, 1H), 8,85-8,82 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 2H), 8,02 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,93 (t, $J=59,1$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=7,5$, 4,9 Гц, 1H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 388,10 (MH^+).

II-89: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксциклобутил)-3-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,43 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 9,05 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,38 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,28 (s, 3H), 7,66 (dd, $J=8,1$, 4,9 Гц, 1H), 4,62 (p, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,83 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,40 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 1,12 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); LCMS: чистота: 92,15%; MS (m/e): 504,22 (MH^+).

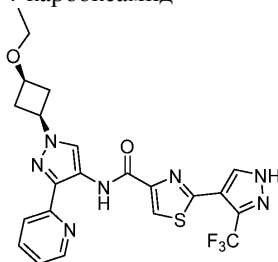
II-90: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксциклобутил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,40 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38-8,33 (m, 3H), 8,19 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,64 (p, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,84 (p, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,41 (q, $J=7,0$

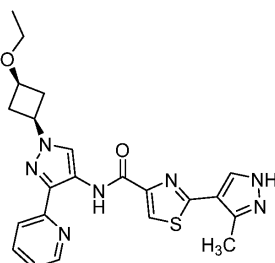
Гц, 2H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,0 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 504,22 (MH⁺).

II-91: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



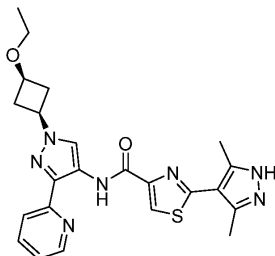
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=4,8, 1,2 Гц, 1H), 4,61 (p, J=7,5 Гц, 1H), 3,83 (p, J=6,9 Гц, 1H), 3,41 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,0 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 504,22 (MH⁺).

II-92: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



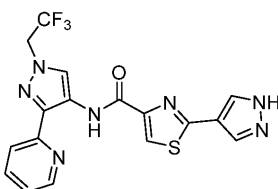
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,19 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,63 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,92 (td, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,61 (p, J=8,1 Гц, 1H), 3,83 (p, J=6,9 Гц, 1H), 3,41 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 2H), 1,13 (t, J=6,9 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 450,25 (MH⁺).

II-93: 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



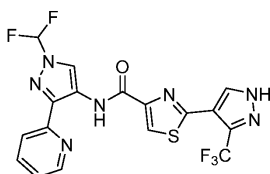
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,79 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,57 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 4,61 (p, J=7,5 Гц, 1H), 3,83 (p, J=6,9 Гц, 1H), 3,41 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,56 (br, 6H), 2,43-2,37 (m, 2H), 1,13 (t, J=7,0 Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 464,23 (MH⁺).

II-94: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



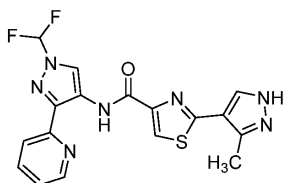
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 12,22 (s, 1H), 8,79 (dd, J=4,9, 1,5 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,96 (td, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,7, 1,5 Гц, 1H), 5,29 (q, J=9,0 Гц, 2H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 420,15 (MH⁺).

II-95: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



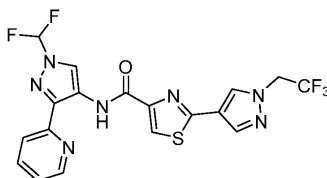
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 11,88 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,99 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,94 (t, $J=58,8$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=6,0, 1,2$ Гц, 1H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 456,10 (MH^+).

II-96: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



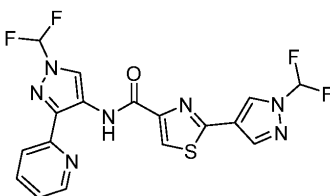
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,20 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,01 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,94 (t, $J=58,8$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J=6,3$ Гц, 1H), 2,69 (s, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 402,14 (MH^+).

II-97: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



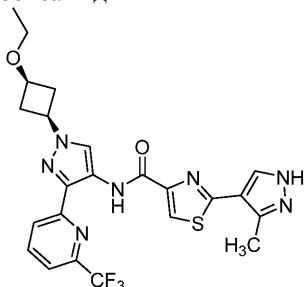
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,26 (s, 1H), 8,84 (d, $J=3,7$ Гц, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,01 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,94 (t, $J=59,1$ Гц, 1H), 7,54 (ddd, $J=7,5, 4,9, 1,3$ Гц, 1H), 5,31 (q, $J=9,0$ Гц, 2H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 470,15 (MH^+).

II-98: 2-(1-(дифторметил)-1H-пирозол-4-ил)-N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



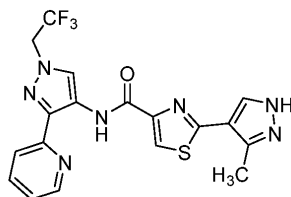
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,27 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,84 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,02 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,94 (t, $J=58,5$ Гц, 2H), 7,55 (ddd, $J=7,5, 4,9, 1,3$ Гц, 1H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 438,09 (MH^+).

II-99: N-(1-((1,3-дифтор-3-этоксикарбонил)циклобутил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



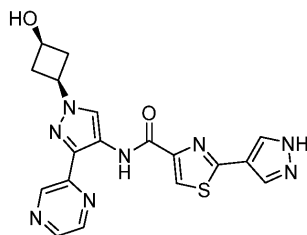
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 8,18 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,65 (p, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,85 (p, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,41 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,14 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); LCMS: чистота: 94,50%; MS (m/e): 518,33 (MH^+).

II-100: 2-(3-метил-1H-пирозол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



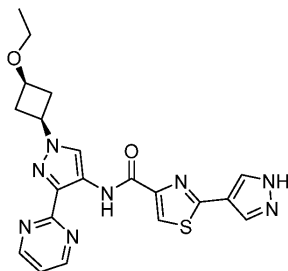
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,18 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,68-8,65 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 3H), 7,44 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,29 (q, $J=9,1$ Гц, 2H), 2,68 (s, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 434,26 (MH^+).

II-101: N-(1-((1,3-дифтор-3-гидроксициклобутил)-3-(пирозин-2-ил)-1Н-пирозол-4-ил)-2-(1Н-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



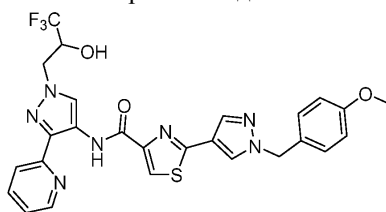
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,41 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 9,24 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,80 (dd, $J=2,6$, 1,6 Гц, 1H), 8,63 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,52 (p, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,97 (h, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H); LCMS: чистота: 96,50%; MS (m/e): 409,16 (MH^+).

II-102: N-(1-((1,3-дифтор-3-этоксидициклобутил)-3-(пиримидин-2-ил)-1Н-пирозол-4-ил)-2-(1Н-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



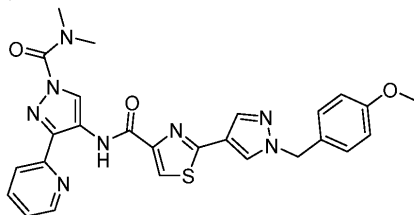
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,40 (s, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,98 (d, $J=4,9$ Гц, 2H), 8,51 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (t, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,65 (p, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,85 (p, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,41 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,14 (t, $J=7,0$ Гц, 3H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 437,19 (MH^+).

II-103: 2-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пирозол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1Н-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



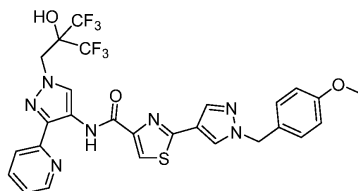
MS (ESI) (масса/заряд): 570 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

II-105: N-(1-(диметилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пирозол-4-ил)-2-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



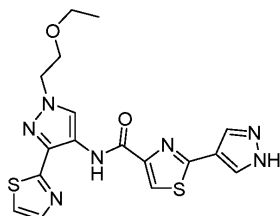
MS (ESI) (масса/заряд): 529 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

II-107: 2-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пирозол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропил)-1Н-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



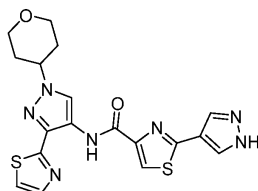
MS (ESI) (масса/заряд): 638 [M+H]⁺.

II-109: 6 N-(1-(2-этоксипропан-2-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



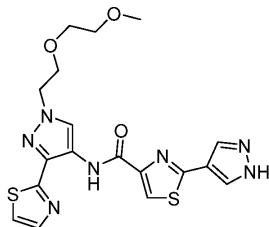
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,40 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,78 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,65-7,48 (m, 2H), 4,36 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,77 (dd, J=5,7, 4,9 Гц, 2H), 3,45 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,07 (t, J=7,0 Гц, 3H). MS (ESI) (масса/заряд): 416 [M+H]⁺.

II-111: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



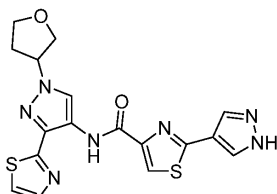
MS (ESI) (масса/заряд): 428 [M+H]⁺.

II-113: N-(1-(2-(2-метоксипропан-2-ил)этил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



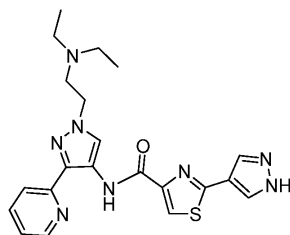
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,43 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,78 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,36 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,82 (dd, J=5,7, 4,9 Гц, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,20 (s, 3H). MS (ESI) (масса/заряд): 446 [M+H]⁺.

II-115: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



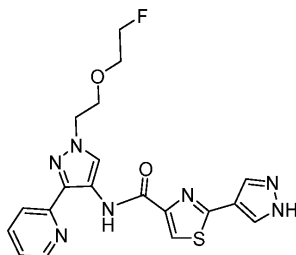
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,48 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,79 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,16 (dq, J=8,5, 4,5 Гц, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,98 (d, J=4,9 Гц, 2H), 3,82 (td, J=8,3, 5,8 Гц, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,30 (dddd, J=13,3, 7,7, 5,8, 3,7 Гц, 1H). MS (ESI) (масса/заряд): 414 [M+H]⁺.

II-117: N-(1-(2-(диэтиламино)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



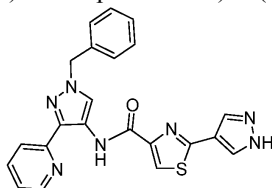
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,45 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,74 (ddd, $J=4,9, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (dt, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J=8,0, 7,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,39 (ddd, $J=7,4, 4,9, 1,3$ Гц, 1H), 4,22 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,83 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,52-2,44 (m, 4H), 0,90 (t, $J=7,1$ Гц, 6H). MS (ESI) (масса/заряд): 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-118: N-(1-(2-(2-фторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



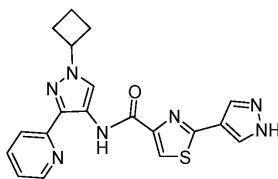
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J=4,9, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (dt, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J=8,0, 7,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,40 (ddd, $J=7,4, 5,0, 1,3$ Гц, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,38 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,88 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H). MS (ESI) (масса/заряд): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-120: N-(1-бензил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



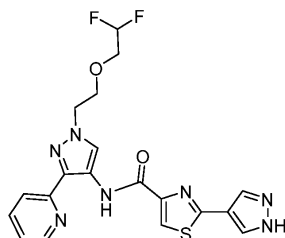
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J=5,0, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (dt, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,91 (ddd, $J=8,1, 7,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,47-7,25 (m, 6H), 5,44 (s, 2H). MS (ESI) (масса/заряд): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-121: N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



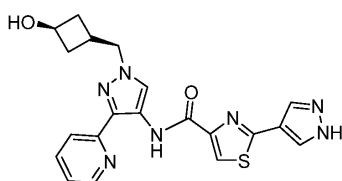
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,40 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,75 (ddt, $J=4,9, 1,7, 0,9$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 5,08-4,77 (m, 1H), 2,63-2,35 (m, 4H), 1,82 (dtd, $J=10,5, 7,2, 2,2$ Гц, 2H). MS (ESI) (масса/заряд): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-122: N-(1-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



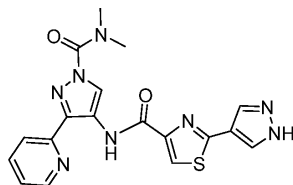
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H), 12,21 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J=4,9, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (dt, $J=8,1, 1,1$ Гц, 1H), 7,95-7,84 (m, 1H), 7,38 (ddd, $J=7,5, 4,9, 1,2$ Гц, 1H), 6,11 (tt, $J=54,9, 3,7$ Гц, 1H), 4,40 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,96 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,72 (td, $J=15,1, 3,8$ Гц, 2H). MS (ESI) (масса/заряд): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-123: N-(1-(((1r,3r)-3-гидроксициклобутил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



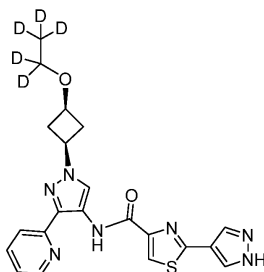
MS (ESI) (масса/заряд): 422 [M+H]⁺.

II-125: N-(1-(диметилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



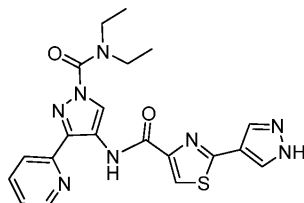
MS (ESI) (масса/заряд): 409 [M+H]⁺.

II-127: N-(1-((1s,3s)-3-(этокси-d₅)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



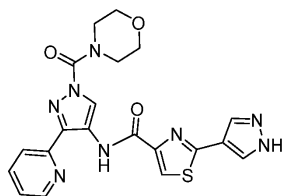
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,42 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 8,75 (ddd, J=5,0, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (dt, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,91 (ddd, J=8,0, 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (ddd, J=7,5, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 4,57 (tt, J=9,0, 7,4 Гц, 1H), 3,79 (tt, J=7,7, 6,6 Гц, 1H), 2,78 (dddd, J=9,9, 9,0, 4,8, 2,7 Гц, 2H), 2,41 (dddd, J=10,6, 9,0, 6,7, 2,8 Гц, 2H). MS (ESI) (масса/заряд): 441 [M+H]⁺.

II-128: N-(1-(диэтилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



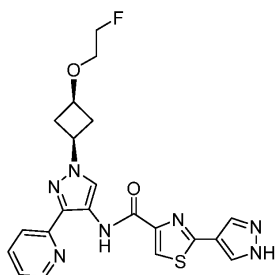
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,42 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 8,81 (ddd, J=5,0, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32-8,16 (m, 2H), 8,11-7,97 (m, 2H), 7,52 (ddd, J=7,3, 4,9, 1,4 Гц, 1H), 3,55 (d, J=8,8 Гц, 4H), 1,27 (t, J=6,9 Гц, 6H). MS (ESI) (масса/заряд): 437 [M+H]⁺.

II-129: N-(1-(морфолин-4-карбонил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



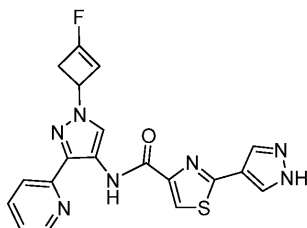
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,83 (ddd, J=5,0, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,33-8,23 (m, 2H), 8,11 (dt, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 8,02 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,54 (ddd, J=7,5, 4,9, 1,3 Гц, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,72 (dd, J=5,6, 3,6 Гц, 4H). MS (ESI) (масса/заряд): 451 [M+H]⁺.

II-130: N-(1-((1s,3s)-3-(2-фторэтокси)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



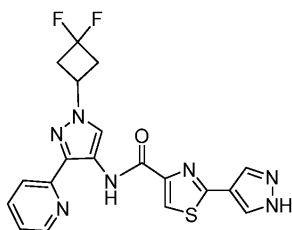
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,75 (ddd, $J=5,0, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (dt, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,92 (ddd, $J=8,1, 7,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,41 (ddd, $J=7,5, 4,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,68-4,54 (m, 2H), 4,52-4,45 (m, 1H), 3,90 (tt, $J=7,7, 6,5$ Гц, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 2,82 (dddd, $J=11,6, 7,3, 6,0, 2,7$ Гц, 2H), 2,53-2,39 (m, 2H). MS (ESI) (масса/заряд): 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-132: N-(1-(3-фторциклобут-2-ен-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)-2-(1H-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



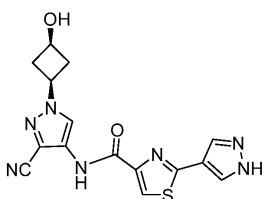
MS (ESI) (масса/заряд): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-134: N-(1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пирозол-4-ил)-2-(1H-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



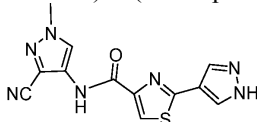
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,77 (ddd, $J=5,0, 1,8, 1,0$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (dt, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,95 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,44 (ddd, $J=7,5, 4,9, 1,3$ Гц, 1H), 5,07 (qd, $J=8,4, 6,5$ Гц, 1H), 3,28-3,14 (m, 4H). MS (ESI) (масса/заряд): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-136: N-(3-циано-1-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-1H-пирозол-4-ил)-2-(1H-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



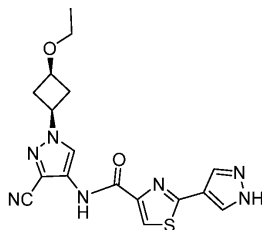
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,37 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 5,34 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,50 (tt, $J=9,1, 7,3$ Гц, 1H), 3,95 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,83-2,69 (m, 2H), 2,33 (dddd, $J=10,9, 9,1, 6,7, 2,7$ Гц, 2H). MS (ESI) (масса/заряд): 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-137: N-(3-циано-1-метил-1H-пирозол-4-ил)-2-(1H-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



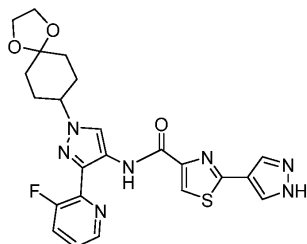
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). MS (ESI) (масса/заряд): 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-138: N-(3-циано-1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-1H-пирозол-4-ил)-2-(1H-пирозол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



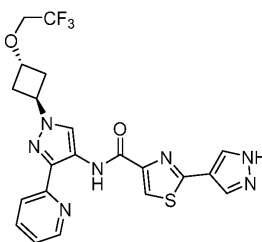
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,05-7,54 (m, 2H), 4,54-4,28 (m, 1H), 3,92 (q, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,84-3,68 (m, 2H), 2,67 (q, $J=8,6, 7,9$ Гц, 2H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,15 (t, $J=7,1$ Гц, 3H). MS (ESI) (масса/заряд): 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-140: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



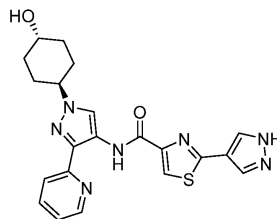
MS (ESI) (масса/заряд): 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

II-141: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((транс)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



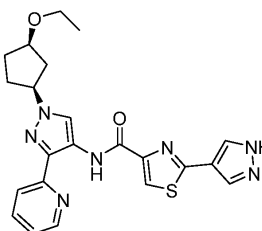
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,76 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,94 (t, 1H), 7,42 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,60 (m, 2H). LCMS: чистота: 88,96%. MS (m/e): 489,48 (MH^+).

II-143: N-(1-((транс)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,74 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,91 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,25 (t, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,37 (m, 2H). LCMS: чистота: 94,52%. MS (m/e): 435,51 (MH^+).

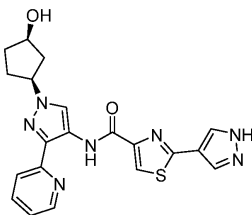
II-147: N-(1-((цис)-3-этоксциклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,36 (s, 1H), 12,14 (s, 1H), 8,69 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,50 (t, $J=8,4$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 96,91%. MS (m/e): 449,53 (MH^+).

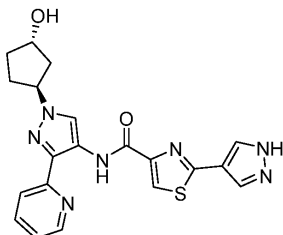
II-149: N-(1-((цис)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид

ил)тиазол-4-карбоксамид



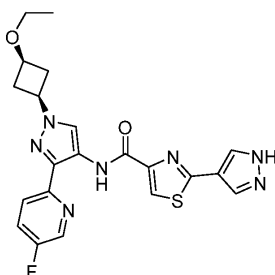
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,75 (t, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 8,27 (m, 3H), 7,95 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,81 (m, 2H). LCMS: чистота: 95,63%. MS (m/e): 421,48 (MH^+).

II-151: N-(1-((транс)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



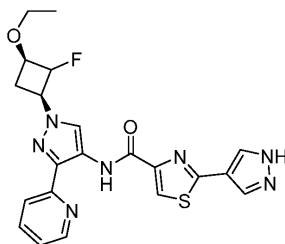
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,17 (s, 1H), 8,73 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (m, 3H), 7,92 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,72 (m, 1H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 421,48 (MH^+).

II-153: N-(1-((цис)-3-этоксидибутил)-3-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



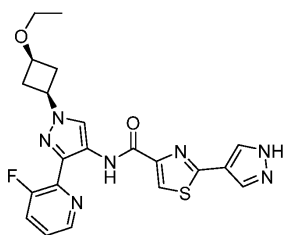
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 13,36 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,68 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,08 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 96,80%. MS (m/e): 453,50 (MH^+).

II-155: N-(1-((цис)-3-этоксидибутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



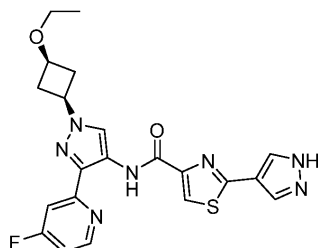
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 12,39 (s, 1H), 8,71 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,25 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,76 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,18 (q, $J=18,6$ Гц, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,29 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 96,40%. MS (m/e): 453,50 (MH^+).

II-157: N-(1-((цис)-3-этоксидибутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



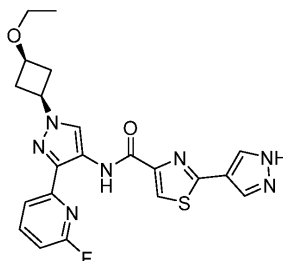
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (t, $J=9,9$ Гц, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,14 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 453,50 (MH^+).

II-158: N-(1-((cis)-3-этоксикарбоциклобутил)-3-(4-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



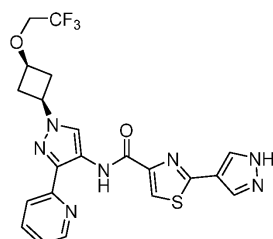
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), (t, $J=6,9$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 453,50 (MH^+).

II-160: N-(1-((cis)-3-этоксикарбоциклобутил)-3-(6-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



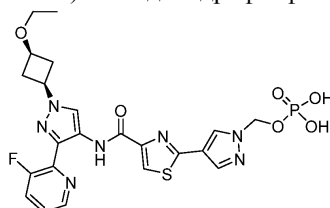
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,42 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,96 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,14 (t, $J=6,9$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 453,50 (MH^+).

II-161: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((cis)-3-(2,2,2-трифторэтоксикарбоциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,43 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 8,76 (t, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,48 (t, $J=3,0$ Гц, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,61 (m, 2H). LCMS: чистота: 97,81%. MS (m/e): 489,48 (MH^+).

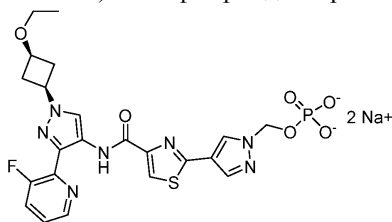
II-163: (4-(4-((1-((cis)-3-этоксикарбоциклобутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,82

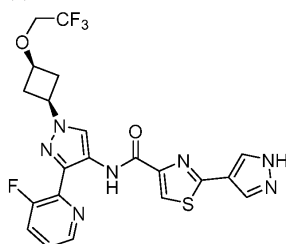
(m, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,13 (t, J=6,9 Гц, 3H). LCMS: чистота: 95,89%. MS (m/e): 563,50 (MH⁺).

II-164: (4-(4-((1-((цис)-3-этоксиклобутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфат динатрия



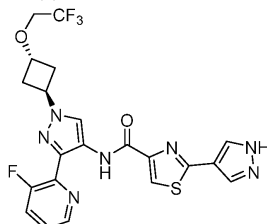
¹H ЯМР (300 МГц, Оксид дейтерия) δ 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, J=4,2 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,12 (t, J=6,9 Гц, 3H). LCMS: чистота: 95,89%. MS (m/e): 563,50 (MH⁺).

II-165: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((цис)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



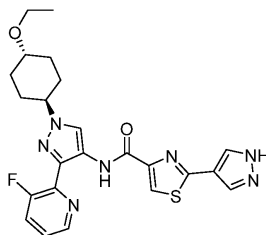
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,37 (s, 1H), 12,00 (s, 1H), 8,60 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,44 (m, 2H). LCMS: чистота: 96,48%. MS (m/e): 507,47 (MH⁺).

II-167: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((транс)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



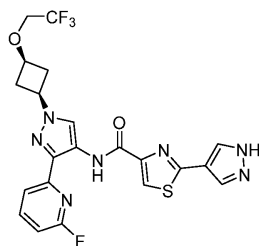
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 12,06 (s, 1H), 8,66 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (m, 3H), 7,91 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (m, 2H). LCMS: чистота: 95,89%. MS (m/e): 507,47 (MH⁺).

II-169: N-(1-((транс)-4-этоксиклогексил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



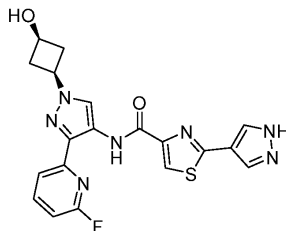
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,42 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,64 (d, J=3,3 Гц, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,06 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,10 (t, J=6,9 Гц, 3H). LCMS: чистота: 97,81%. MS (m/e): 481,55 (MH⁺).

II-170: N-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1-((цис)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



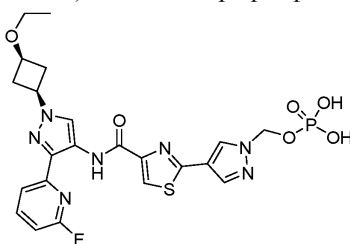
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,37 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,49 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,24 (m, 4H), 8,08 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,16 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,46 (m, 2H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 507,47 (MH^+).

II-172: N-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1-((цис)-3-гидроксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



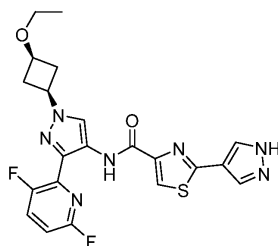
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,44 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,95 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,40 (m, 2H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 425,45 (MH^+).

II-173: (4-(4-((1-((цис)-3-этоксциклобутил)-3-(6-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат



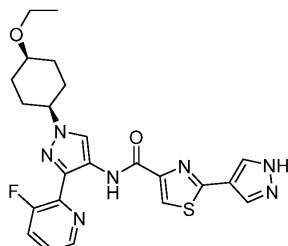
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,59 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,21 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,14 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 563,51 (MH^+).

II-174: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((цис)-3-этоксциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,15 (t, $J=7,5$ Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 471,49 (MH^+).

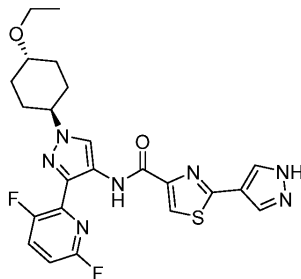
II-175: N-(1-((цис)-4-этоксциклогексил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,41 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 8,65 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s,

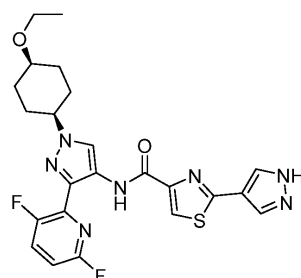
1H), 8,28 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,14 (t, J=6,6 Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 481,55 (MH⁺).

II-176: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((транс)-4-этоксикиклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



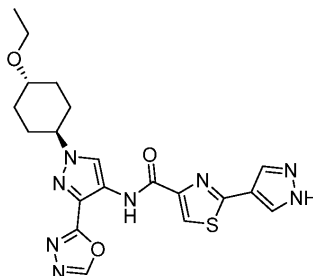
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,33 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: чистота: 97,57%. MS (m/e): 499,54 (MH⁺).

II-177: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((цис)-4-этоксикиклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



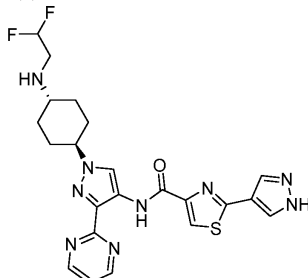
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,41 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3H). LCMS: чистота: 100%. MS (m/e): 499,54 (MH⁺).

II-178: N-(1-((1r,4r)-4-этоксикиклогексил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



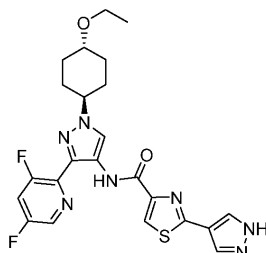
LCMS (масса/заряд): 455,28 (MH⁺).

II-179: N-(1-((1r,4r)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-3-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



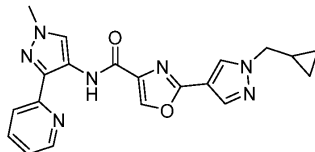
¹H ЯМР (DMSO d₆, 300 МГц): δ 13,42 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,98 (d, J=6,7 Гц, 2H), 8,50 (s, br, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 6,16-5,78 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,12-1,82 (т, 6H), 1,29-1,17 (m, 2H); LCMS (масса/заряд): 500,18 (MH⁺).

II-180: N-(3-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-1-((1r,4r)-4-этоксикиклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



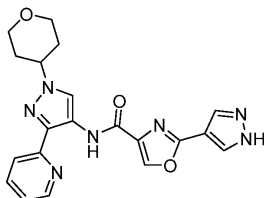
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,68 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,49 (s, 0H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (ddd, $J=11,3, 9,1, 2,4$ Гц, 1H), 4,31 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,47 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,08 (d, $J=11,5$ Гц, 4H), 1,85 (q, $J=12,3, 11,9$ Гц, 2H), 1,35 (q, $J=10,7$ Гц, 2H), 1,10 (t, $J=7,0$ Гц, 3H). LCMS (масса/заряд): 500,44 (MH^+).

III-1: 2-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид



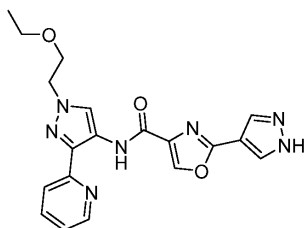
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 8,82 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 4,09 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 0,59-0,53 (m, 2H), 0,45-0,40 (m, 2H); LCMS: чистота: 100%; MS (m/e): 390,59 (MH^+).

III-2: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид



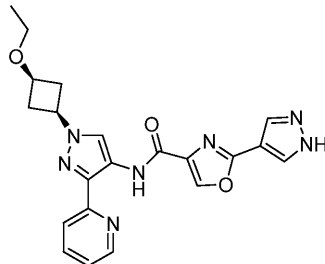
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,54 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 8,86 (ddd, $J=5,0, 1,7, 0,9$ Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,61-8,49 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26-8,08 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,93 (td, $J=7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 4,67-4,42 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 2,04 (h, $J=5,0, 4,3$ Гц, 4H); MS (ESI) (масса/заряд): 406 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

III-3: N-(1-(2-этоксипропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид



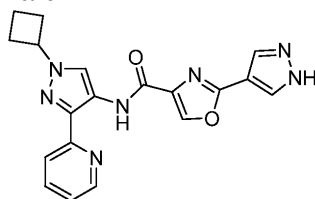
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,02 (s, 1H), 8,86 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,37 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,79 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,46 (q, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,09 (t, $J=6,7$ Гц, 3H); LCMS (масса/заряд): 394,21 (MH^+).

III-4: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид



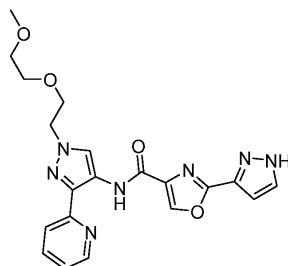
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,01 (s, 1H), 8,86 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 4,65-4,59 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,42 (q, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 1H), 1,15 (t, $J=6,7$ Гц, 3H); LCMS (масса/заряд): 420,21 (MH^+).

III-5: N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид в виде соли муравьиной кислоты



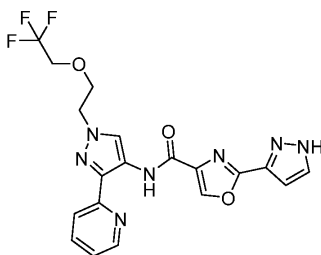
LCMS (масса/заряд): 376,20 (MH⁺).

III-6: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-3-ил)оксазол-4-карбоксамид



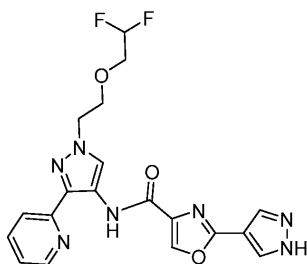
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 8,86 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,37 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,84 (t, J=6,7 Гц, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H); 3,44-3,41 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); LCMS (масса/заряд): 424,24 (MH⁺).

III-7: 2-(1H-пиразол-3-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид



¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 8,87 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 4,44 (t, J=6,7 Гц, 2H), 4,13-4,01 (m, 4H); LCMS (масса/заряд): 448,17 (MH⁺).

III-8: N-(1-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,53 (s, 1H), 12,04 (s, 1H), 8,84 (ddd, J=5,0, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (dt, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,89 (ddd, J=8,1, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,36 (ddd, J=7,4, 4,9, 1,3 Гц, 1H), 6,11 (tt, J=54,9, 3,7 Гц, 1H), 4,40 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,96 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,72 (td, J=15,2, 3,7 Гц, 2H). MS (ESI) (масса/заряд): 430 [M+H]⁺.

Пример 24. Анализ индуцируемой LPS выработки IL23p19 в клетках THP-1 (примированных IFN γ).
Материалы и оборудование.

Клетки THP-1 (ATCC, № по кат. TIB-202), диметилсульфоксид (DMSO) (Sigma-Aldrich, № по кат. D2650), RPMI 1640 (Cellgro, № по кат. 10-040-CM), фетальная бычья сыворотка (Sigma, № по кат. F4135), альбумин из бычьей сыворотки (BSA) (Sigma-Aldrich, № по кат. A7906), LPS (серотипа K-235, Sigma, номер продукта L2143), IFN γ (Peprotech, № по кат. 300-02), захватывающее антитело: антитело к IL-23p19 человека для ELISA (e-Bioscience, № по кат. 14-7238-85), выявляемое антитело: первичное биотинилированное антитело мыши к IL-12(p40/p70) человека (e-Bioscience, № по кат. 13-7129-85), вторичный конъюгат HRP-стрептавидин (R&D Systems, № по кат. DY998), 1x промывочный буфер PBST (таблетка на основе PBS-Tween) (VWR International, № по кат. 80058-558), блокирующий буфер для ELISA (PBS с

1% BSA), буфер для разбавления для ELISA (PBS с 1% BSA), черные иммунологические 384-луночные планшеты с плоским дном MaxiSorp (Thermo Scientific, № по кат. 12-565-346), белые 384-луночные планшеты с плоским дном для тканевой культуры (Thermo Scientific, № по кат. 12-565-343), хемилюминесцентный субстрат для выявления в пикодиапазоне Super Signal для ELISA (Thermo Scientific, № по кат. 37070), реагент Cell Titer Glo (Promega, № по кат. G7573), положительный контроль, ингибитор IKK2VI (Calbiochem, № по кат. 401483), промыватель планшетов AquaMax 4000 (Molecular Devices), люминометр, многофункциональный прибор-счетчик Wallac Victor2 1420.

Способ.

Стимулирование клеток THP-1.

В день 1 клетки THP-1 высевали в 384-луночные планшеты при плотности 50 тыс./лунка и примировали IFN γ (50 нг/мл) в течение приблизительно 18 ч в среде RPMI с 10% FBS. В день 2 соединение серийно разбавляли в DMSO из 5 мМ в 3-кратных разбавлениях, а затем разбавляли 1:125 в среде RPMI с 10% FBS. 2X раствор соединения в двух повторах по 50 мкл/лунка добавляли к 50 мкл/лунка клеток THP-1 (примированных IFN γ) в 384-луночных планшетах для тканевой культуры. Клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 1 ч при 37°C, 5% CO $_2$ перед добавлением 10 мкл/лунка 11x LPS с получением конечной концентрации 1 мкг/мл LPS. В день 3 после стимулирования в течение 18 ч при 37°C, 5% CO $_2$ аналитический планшет центрифугировали и собирали 70 мкл/лунка надосадочной жидкости. Уровень содержания белка IL-23p19 в 70 мкл/лунка надосадочной жидкости измеряли с помощью сэндвич-ELISA, и к оставшимся клеткам добавляли 25 мкл/лунка реагента Cell Titer Glo для измерения токсичности соединения.

Сэндвич-ELISA в отношении IL-23p19 человека.

Иммунологические планшеты MaxiSorp для ELISA предварительно покрывали из расчета 25 мкл/лунка захватывающим антителом к IL-23p19 (2,5 мкг/мл) в PBS в течение ночи при комнатной температуре. После промывания с помощью 1x PBST планшеты блокировали с использованием 100 мкл/лунка 1% BSA в PBS в течение 2 ч при комнатной температуре. Планшеты промывали три раза с помощью 1x PBST и добавляли 70 мкл/лунка надосадочной жидкости. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч со встряхиванием и промывали три раза с помощью 1x PBST. Добавляли из расчета 25 мкл/лунка меченное биотином выявляемое антитело к IL-12(p40/p70) (100 нг/мл) в PBS с 1% BSA и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч со встряхиванием. После промывания три раза с помощью 1x PBST добавляли из расчета 25 мкл/лунка стрептавидин-HRP (1:200) в PBS с 1% BSA и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин со встряхиванием. Планшеты промывали три раза с помощью 1x PBST и добавляли из расчета 25 мкл/лунка хемилюминесцентный субстрат для выявления в пикодиапазоне Super Signal для ELISA. Планшеты считывали с помощью люминометра, и значения хемилюминесценции вводили в Athena (Rigel) для подбора кривой, расчета EC $_{50}$ и хранения в базе данных. Результаты показаны в табл. 1.

Пример 25.

Скрининг соединения с использованием клеток DC.

Материалы.

Клетки PBMC человека (All Cells, № по кат. PB002);

среда для выращивания RPMI, содержащие 10% FBS;

IFN γ (Peprotech, № по кат. 300-02);

GMCSF (Peprotech, № по кат. 300-03) и IL4 (Peprotech, № по кат. 200-04);

белые 96-луночные планшеты с прозрачным дном (Fisher, № по кат. 07-200-587, Corning № 3903);

LPS (для получения маточного раствора в PBS в концентрации 2,5 мг/мл) от Sigma Aldrich (№ по кат. L2018-5MG);

реагент Cell Titer Glo (Promega, № по кат. G7573);

положительные контроли, ингибитор IKK2VI (Calbiochem, № по кат. 401483).

Протокол.

I. Дифференцировка PBMC в клетки DC.

Клетки PBMC человека (400 миллионов), полученные от поставщика, переносили в колбу T-175, содержащую 15 мл среды RPMI (10% FBS), и инкубировали в течение 2 ч при 37°C. Через 2 ч среду, содержащую плавающие клетки, осторожно отсасывали и добавляли 12 мл свежеприготовленной среды RPMI (10% FBS), содержащей GMCSF (100 нг/мл) и IL4 (20 нг/мл), и колбу держали в инкубаторе на 37°C в течение 7 дней.

Через 3 дня в колбу добавляли свежеприготовленный GMCSF (100 нг/мл) и IL4 (20 нг/мл) и продолжали инкубирование. Через 7 дней полностью дифференцированные клетки собирали путем осаждения с помощью центрифугирования (1200 об/мин/5 мин) и отсасывания среды. Клетки суспендировали в свежеприготовленной среде RPMI (10% FBS), содержащей 50 нг/мл IFN γ (1000 Ед./мл), а затем высевали (50 тыс./лунка в 100 мкл) в белый 96-луночный планшет с прозрачным дном и оставляли в инкубаторе на 37°C на 24 ч.

II. Добавление соединений.

Через 24 ч инкубирования добавляли 100 мкл среды RPMI, содержащей 2X концентрированное тестируемое соединение, на лунку поверх среды для культивирования клеток (конечная концентрация становилась 1X) и планшеты предварительно инкубировали в течение 1 ч при 37°C перед стимулированием с помощью LPS.

Через 1 ч предварительного инкубирования с соединением добавляли 10 мкл на лунку 20X концентрированного раствора LPS в среде RPMI с получением конечной концентрации 1 мкг/мл. Смесь встряхивали и планшеты инкубировали при 37°C в течение дополнительных 18 ч.

Из каждой лунки осторожно собирали 155 мкл надосадочной жидкости (не прикасаясь наконечником дна лунки), и к оставшимся 50 мкл/лунка клеточной культуры в планшете добавляли 50 мкл реагента Cell Titer Glo. Смесь инкубировали в течение 1-2 мин на шейкере и планшеты считывали в отношении интенсивности люминесценции для определения цитотоксичности соединения. Вышеупомянутую собранную надосадочную жидкость клеточной культуры использовали для проведения ELISA в отношении IL23 (65 мкл надосадочной жидкости) и ELISA в отношении IL10 (90 мкл надосадочной жидкости), как описано ниже.

Пример 26.

Протокол ELISA в отношении IL-23 (p19/p40) человека (e-Biosciences).

Материалы.

Матово-белые 96-луночные планшеты с высокой степенью связывания (от Pierce, № по кат. 15042); 1X PBS;

промывочный буфер 1XTBST;

блокирующий раствор: 0,5% казеина в PBS (от BDH, № по кат. 440203H);

раствор для разбавления: 1% BSA в PBS (10% BSA от Fisher, № по кат. 37525);

захватывающее антитело: антитело крысы к IL-23 (p19) человека (e-Biosciences, № по кат. 14-7238-85);

выявляемое антитело: первичное биотинилированное антитело мыши к IL-12 (p40/p70) человека (e-biosciences, № по кат. 13-7129-85);

вторичный конъюгат HRP-стрептавидин (R&D Systems, № по кат. DY998);

рекомбинантный IL-23 человека (e-biosciences, № по кат. 34-8239) (рекомендуемая начальная концентрация=5 нг/мл в среде RPMI для клеточной культуры);

надосадочная жидкость клеточной культуры (65 мкл от клеток THP-1, примированных IFN γ (50 нг/мл - 1000 Ед./мл) и стимулированный 0,01% SAC);

хемилюминесцентный субстрат для выявления в пикодиапазоне SuperSignal для ELISA [Pierce, № по кат. 37069].

Покрывание планшето.

К 10,5 мл PBS с добавленными к нему 50 мкл антитела к IL23 (p19) добавляли захватывающее антитело (2,5 мкг/мл). Смесь хорошо смешивали и 100 мкл раствора для покрытия добавляли в каждую лунку белых 96-луночных планшето от Pierce. Лунки накрывали и инкубировали в течение ночи при 4°C.

Блокирование планшето.

Планшеты, покрытые антителом к IL23 (p19), промывали 2X с помощью TBST (с применением промывателя планшето) и блокировали с помощью 200 мкл 0,5% казеина в течение 1,5-2 ч при комнатной температуре со встряхиванием.

Добавление надосадочной жидкости и выявление.

Планшеты промывали 2X с помощью TBST и надосадочную жидкость переносили (65 мкл/лунка) в вышеупомянутый 96-луночный планшет, который предварительно блокировали/покрывали антителом к IL23(p19), и инкубировали при комнатной температуре в течение 1,5 ч со встряхиванием.

Планшеты промывали 4X с помощью TBST (промыватель планшето) и добавляли из расчета 100 мкл/лунка раствора выявляемого антитела, полученного из 2 мкл меченого биотином антитела к IL-12 (p40/p70) в 11 мл раствора 1% BSA/PBS (1-5000 разбавление). Планшеты инкубировали в течение 1 ч со встряхиванием при комнатной температуре.

Планшеты снова промывали 4X с помощью TBST и добавляли 100 мкл раствора стрептавидина, меченого HRP (R&D Systems) (10 мкл/10 мл 1% раствора BSA), и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение еще 45 мин со встряхиванием.

Через 45 мин планшеты промывали 4X с помощью TBST и добавляли из расчета 100 мкл/лунка хемилюминесцентный субстрат для выявления в пикодиапазоне Super Signal для ELISA от Pierce (3,5 мл A + 3,5 мл B + 3,5 мл воды MQ). Планшеты встряхивали в течение 1-2 мин, затем считывали на планшетном ридере.

Значения EC₅₀, полученные в анализах, описанных в примерах 24 и 26, показаны в табл. 1-3.

Таблица 1

Соединение	ELISA в отношении IL23-p19, дендритные клетки, LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам	ELISA в отношении IL23-p19, THP1-IFN γ , LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам	Соединение	ELISA в отношении IL23-p19, дендритные клетки, LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам	ELISA в отношении IL23-p19, THP1-IFN γ , LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам
I-1	3,731	5,662	I-73	0,4102	0,697
I-3	0,3619	0,4237	I-74	0,1311	0,1514
I-4	0,6189	0,7126	I-75	0,0195	0,1024
I-5	0,136	0,0826	I-77	0,041	0,0504
I-6	0,9932	0,2635	I-78	0,1051	0,0784
I-7	0,3991	0,4334	I-80	2,06	2,223
I-8	0,4294	0,88	I-81	0,9595	0,1529
I-9	0,3092	0,281	I-82	0,7802	0,2052
I-10	3,271	21,94	I-83	0,0932	0,0348
I-11	5,192	4,845	I-84	0,0977	0,0423
I-12	1,05	0,5925	I-85	0,0196	0,0767
I-13	11,01	136,5	I-86	0,0637	0,0614
I-14	0,5714	1,246	I-87	0,1051	0,0433
I-15	2,2	2,232	I-89	0,0231	0,0166
I-16	0,4029	0,1249	I-91	0,0106	0,0122
I-17	0,4244	0,285	I-93	0,008	0,0108
I-18	1,197	0,5139	I-95	0,0338	0,0678
I-19	0,3368	0,3	I-97	0,0329	0,0362
I-20	0,1945	0,1666	I-99	0,0156	0,018
I-21	0,4582	0,2013	I-101	0,0501	0,0143
I-22	1,552	0,2036	I-103	0,0554	0,031
I-23	0,0372	0,0217	I-105	0,0265	8888
I-24	7777	4,218	I-106	1,221	18,89
I-25	0,0441	0,0571	I-107	0,3054	0,8602
I-26	0,2755	1,323	I-108	0,7298	0,4911
I-27	0,0158	0,1594	I-109	0,0221	0,1041
I-28	0,0218	0,0497	I-110	0,3881	0,2792
I-29	0,0972	0,2064	I-111	0,0268	0,0291
I-30	0,0589	0,038	I-112	0,0407	0,0428
I-31	1,253	6,289	I-133	0,3865	0,0806
I-32	0,083	0,0288	I-114	0,0616	0,0493
I-34	0,0144	0,0138	I-115	0,3649	0,0913
I-35	0,5201	0,0633	I-116	0,2182	0,2265
I-37	0,0174	0,1439	I-117	0,0257	0,2837
I-38	0,0582	0,1721	I-118	0,1607	0,0681
I-39	4,317	1,953	I-119	0,4303	0,1535
I-41	3,945	2,568	I-120	0,0948	0,0528
I-43	9999	4464	I-122	9999	3,764
I-45	5,449	1,084	I-124	0,1012	0,0534
I-47	0,3271	0,3924	I-126	0,0215	0,0819
I-48	7,505	5,518	I-128	0,0604	0,1339
I-50	3,506	14,24	I-130	0,023	0,0483

I-52	9999	1,378	I-132	0,1028	0,0812
I-54	1,575	0,617	I-134	0,091	0,0296
I-55	0,8006	1,204	I-136	0,0878	0,0448
I-56	7,718	0,1562	I-138	0,6863	0,9263
I-58	27,53	2,812	I-140	0,224	0,7994
I-60	0,0338	0,1745	I-142	0,0262	0,0689
I-62	0,1148	0,0481	I-144	0,0343	0,078
I-64	0,3663	0,0777	I-146	0,3704	0,1494
I-65	0,1993	0,0543	I-148	0,11	0,1732
I-67	0,0041	0,0723	I-150	0,2258	0,0648
I-69	0,3249	1,249	I-152	0,0716	0,0319
I-70	0,0283	0,3662	I-154	1,392	0,0575
I-71	0,0225	0,0265	I-156	0,1052	0,0595
I-72	0,005	0,0568			

Таблица 2

Соединение	ELISA в отношении IL23-p19, дендритные клетки, LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам	ELISA в отношении IL23-p19, THP1-IFN γ , LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам	Соединение	ELISA в отношении IL23-p19, дендритные клетки, LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам	ELISA в отношении IL23-p19, THP1-IFN γ , LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам
II-1	0,7791	0,1288	II-85	0,2866	0,0499
II-2	0,2981	0,1962	II-86	5,782	0,1372
II-3	0,3707	0,1976	II-87	Не тестировали	0,6147
II-4	0,3066	0,0861	II-88	0,3898	0,0965
II-5	0,157	0,0902	II-89	1,127	0,5891
II-6	6,888	0,0874	II-90	0,2176	0,176
II-7	9999	6,087	II-91	9999	Не тестировали
II-8	9999	9999	II-92	0,2583	Не тестировали
II-10	0,0105	0,0226	II-93	9999	0,1087

039043

II-11	0,0623	0,05	II-94	0,0333	0,3106
II-12	0,0616	0,1353	II-95	6,225	2,25
II-13	10,39	4,799	II-96	0,4566	0,0837
II-14	0,0057	0,0434	II-97	9999	4183028
II-15	0,0096	0,0064	II-98	9999	24,64
II-16	0,5254	0,121	II-99	0,9888	0,4203
II-18	0,0314	0,3009	II-100	0,2259	0,0561
II-19	3,508	4,006	II-101	0,0355	0,023
II-21	0,5689	0,3147	II-102	0,0554	0,0619
II-23	16,29	4,761	II-103	9999	8,08
II-25	0,1704	0,1465	II-105	7777	5,546
II-26	0,1125	0,0771	II-107	2,309	1,503
II-27	0,3314	0,0741	II-109	0,3273	0,1399
II-28	0,063	0,2757	II-111	0,0343	0,0651
II-29	0,2482	0,1349	II-113	0,2881	0,0844
II-31	0,7993	0,1701	II-115	0,1593	0,0438
II-32	0,191	0,3608	II-117	0,1065	0,0566
II-34	0,0557	0,0861	II-118	0,2115	0,1086
II-35	0,2922	0,2064	II-120	1,17	0,6641
II-36	0,2412	0,1649	II-121	0,0444	0,0986
II-37	0,1927	0,1293	II-122	0,3037	0,2131
II-38	0,7712	0,5055	II-123	0,1489	0,0271
II-39	0,1778	0,1672	II-125	27,27	1,241
II-41	0,0188	0,0413	II-127	0,081	0,0487
II-43	0,0502	0,0278	II-128	2,475	1,152
II-45	0,1292	0,1287	II-129	9999	0,377
II-47	3,207	1,166	II-130	0,0898	0,056
II-49	0,0812	0,238	II-131	9,359	0,3602
II-51	26,62	3,609	II-132	0,9242	0,2242
II-52	7777	6,158	II-133	1,521	0,313
II-53	7777	24,07	II-134	0,225	0,1021
II-54	0,1887	0,1706	II-136	10,67	1,216
II-55	0,0435	0,0749	II-137	9999	0,206
II-57	0,0854	0,0418	II-138	9999	9999
II-58	0,112	0,1303	II-139	9999	9999
II-59	0,2156	0,4225	II-140	0,0323	0,0308

II-60	0,0533	0,0473	II-141	0,0517	0,2509
II-61	0,0504	0,0225	II-143	0,0164	0,0308
II-62	He тестировали	6,477	II-145	0,0784	0,066
II-63	5,447	20,76	II-147	0,0987	0,0574
II-65	0,0489	0,0373	II-149	0,0568	0,0343
II-66	0,2438	0,1057	II-151	0,0622	0,0649
II-67	9999	26,22	II-153	0,1411	0,7485
II-68	9999	5011	II-155	0,0612	0,3993
II-69	9999	5014	II-157	0,5641	0,0615
II-70	1,016	1,865	II-158	0,0921	0,1445
II-71	10,39	49,57	II-160	0,0385	0,0267
II-72	0,1399	1,139	II-161	0,4821	0,1124
II-73	0,3429	0,3691	II-163	0,3477	0,1087
II-74	0,4046	0,4006	II-164	0,9118	0,1106
II-75	0,5369	2,493	II-165	0,0454	0,0444
II-76	0,0475	0,0524	II-167	0,0962	0,0949
II-77	0,1457	0,1471	II-169	0,4098	0,042
II-78	0,0799	0,1651	II-170	0,0904	0,0491
II-79	0,0152	0,0758	II-172	0,0242	0,013
II-80	0,2467	0,0495	II-173	0,3137	0,0414
II-81	0,1707	0,019	II-174	0,0708	0,0821
II-82	0,176	0,0387	II-178	0,0373	0,1193
II-83	0,2411	0,0863	II-179	0,0748	0,0125
II-84	0,3039	0,085	II-180	0,2629	0,0802

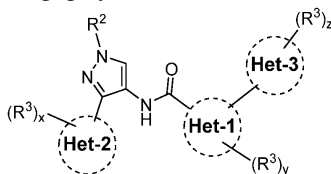
Таблица 3

Соединение	ELISA в отношении IL23-p19, дендритные клетки, LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам	ELISA в отношении IL23-p19, THP1-IFN γ , LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам	Соединение	ELISA в отношении IL23-p19, дендритные клетки, LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам	ELISA в отношении IL23-p19, THP1-IFN γ , LPS, EC ₅₀ (мкМ) по 10 точкам
III-1	He тестировали	20,34	III-5	0,071	0,2702
III-2	0,1347	0,0399	III-6	0,2171	0,2377
III-3	0,1704	0,2433	III-7	0,4512	0,0853
III-4	0,0369	0,0434	III-8	0,161	0,4003

В виду наличия многих возможных вариантов осуществления, к которым могут применяться принципы раскрытого изобретения, следует понимать, что иллюстративные варианты осуществления являются лишь предпочтительными примерами настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Точнее объем настоящего изобретения определяется нижеизложенной формулой изобретения. Следовательно, авторы настоящего изобретения заявляют в качестве своего изобретения все, что попадает в объем и сущность данной формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся формулой



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^2 представляет собой H, замещенную или незамещенную C_{1-6} алифатическую группу, замещенную или незамещенную C_{1-10} гетероалифатическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, $-C(O)NR''R''$, замещенный или незамещенный 3-15-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, замещенный или незамещенный 3-15-членный гетероцикл- C_{1-6} алкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, или замещенную или незамещенную C_7 аралифатическую группу;

каждый R^3 независимо представляет собой H, замещенную или незамещенную C_{1-6} алифатическую группу, галоген, замещенную или незамещенную C_{1-10} гетероалифатическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, замещенную или незамещенную $-O-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенный или незамещенный 3-15-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, замещенную или незамещенную C_7 аралифатическую группу, замещенный или незамещенный $-O-(3-15-членный гетероцикл)$, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, замещенный или незамещенный 3-15-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, нитро, $-C(O)OR'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR''R''$, $-NR''R''$, C_{1-6} алкилфосфат или C_{1-6} алкилфосфонат, причем

R^3 не представляет собой пиридинил,

каждый R' независимо представляет собой H, замещенную или незамещенную C_{1-6} алифатическую группу, замещенную или незамещенную C_{1-6} гетероалифатическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, замещенный или незамещенный 3-15-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, или замещенный или незамещенный фенил, и

каждый R'' независимо представляет собой R' или два R'' вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 3-15-членный гетероцикл, необязательно содержащий дополнительный гетероатом, выбранный из N или O;

x составляет от 1 до 4;

y составляет от 1 до 2;

z составляет 3;

Het-1 представляет собой фурил, тиазолил или оксазолил;

Het-2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S; и

Het-3 представляет собой пиазолил,

причем заместитель для замещения одного или нескольких атомов водорода при насыщенных атомах углерода в указанной группе или фрагменте представляет собой $-R^{60}$, галоген, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, C_{1-6} галогеналкил, $-O$ -бензил, $-O$ -(4-MeO-бензил), $-CN$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, каждый необязательно замещенный 1, 2 или 3 OH и/или галогеном; каждый R^{70} в каждом случае независимо представляет собой водород или R^{60} , и каждый R^{80} в каждом случае независимо представляет собой R^{70} , или, в качестве альтернативы, две группы R^{80} , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-7-членный гетероалицикл, который необязательно содержит от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S, среди которых N необязательно имеет замещение H или C_1-C_3 -алкилом;

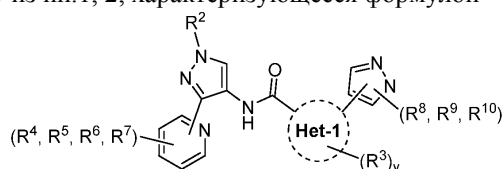
заместитель для замещения атомов водорода при ненасыщенных атомах углерода в группах, содержащих такие ненасыщенные атомы углерода, представляет собой $-R^{60}$, галоген, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, C_{1-6} галогеналкил, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ или $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} и R^{80} являются такими, как определено ранее, при условии, что в каждом из случаев замещенных алкена или алкина, заместители не представляют собой $-OR^{70}$ или $-SR^{70}$;

заместитель для замещения атомов водорода при атомах азота в группах, содержащих такие атомы азота, представляет собой $-R^{60}$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, C_{1-6} галогеналкил, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ или $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} и R^{80} являются такими, как определено ранее; и

где группа, являющаяся замещенной, имеет 1 заместителя, 2 заместителя, 3 заместителя или 4 заместителя.

2. Соединение по п.1, где Het-2 представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиазинил, оксади-золил или тиазолил.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, характеризующееся формулой



где каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой H, галоген, замещенный или незамещенный C_{1-6} галогеналкил, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкокси, замещенный или незамещенный 3-15-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, замещенный или незамещенный $-O(3-15\text{-членный гетероцикл})$, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S) или замещенную или незамещенную C_{1-10} гетероалифатическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил; и

R^{10} представляет собой H, замещенную или незамещенную C_{1-6} алифатическую группу, замещенную или незамещенную $-O-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную или незамещенную C_{1-10} гетероалифатическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, $-C(O)OR'$, $-C(O)R'$, замещенную или незамещенную C_7 аралифатическую группу, NO_2 , C_{1-6} алкилфосфат или C_{1-6} алкилфосфонат.

4. Соединение по п.3, где

R^2 представляет собой R^a , R^a , замещенный 1, 2 или 3 R^b , R^a , замещенный R^b и R^c , R^a , замещенный R^c , $-(CH_2)_n-R^a$ или $-(CH_2)_n-R^b$;

каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо представляет собой H, галоген, CF_3 , $-OR^a$, $-O-(CH_2)_p-R^b$;

R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $-OP(O)(R^f)_2$, $-P(O)(R^f)_2$, OH, $-O(C_{1-6}\text{алкил})$ или $-N(R^{80})_2$;

n представляет собой 1, 2 или 3;

p представляет собой 1, 2 или 3;

R^a в каждом случае независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкенил или C_{3-6} гетероалицикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S;

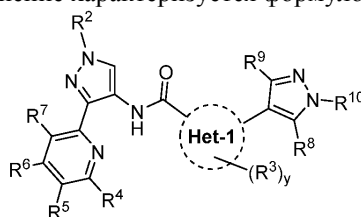
R^b в каждом случае независимо представляет собой $-OH$, $-CF_3$, $-OC_{1-6}\text{алкил}$, $-N(R^{80})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(O)OH$, $-C(O)N(R^{80})_2$ или галоген, где каждый R^{80} и каждый R^{70} независимо принимает значения, как указаны в п.1;

R^c в каждом случае независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} гетероалицикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, C_{1-6} алкил, замещенный 1, 2 или 3 R^e , C_{3-6} циклоалкил, замещенный 1, 2 или 3 R^e , или C_{3-6} гетероалицикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S и замещенный 1, 2 или 3 R^e ;

R^e в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} гетероалицикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, C_{1-6} алкил-OH, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$ или $-O-C_{1-7}\text{аралкил}$;

R^f в каждом случае независимо представляет собой OH или $OC_{1-6}\text{алкил}$.

5. Соединение по п.3, где соединение характеризуется формулой



где каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил; и

R^{10} представляет собой H, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, $-C(O)OR'$, $-C(O)R'$,

C₁₋₆алкилфосфат, C₁₋₆алкилфосфонат или замещенный или незамещенный C₇аралкил.

6. Соединение по п.4 или 5, где

R⁵ представляет собой H, F, CF₃, метокси, морфолин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, -O-CH₂C(CH₃)₂OH или -O-(оксетан-3-ил);

каждый из R⁴, R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H, F или CF₃;

или их комбинация.

7. Соединение по п.3, где

у представляет собой 1 или 2;

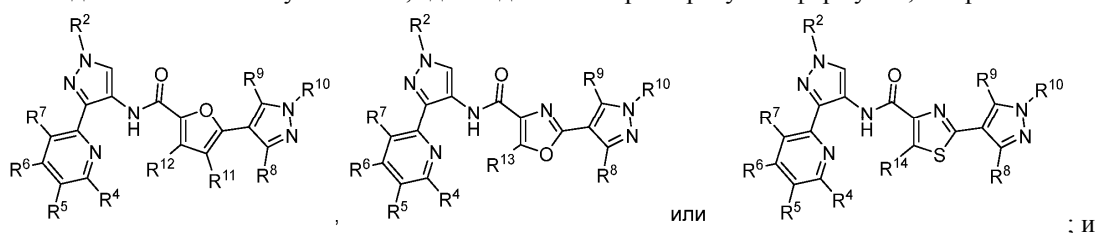
R³ представляет собой H;

R² представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил, замещенную или незамещенную C₃₋₆циклоалифатическую группу, замещенную или незамещенную C₁₋₁₀гетероалифатическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, или замещенную или незамещенную 3-15-членную гетероциклоалифатическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S;

каждый R⁸ и R⁹ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил; и

R¹⁰ представляет собой H, замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил, -C(O)OR', -C(O)R', C₁₋₆алкилфосфат, C₁₋₆алкилфосфонат или замещенный или незамещенный C₇аралкил.

8. Соединение по любому из пп.4-7, где соединение характеризуется формулой, выбранной из:



каждый из R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C₁₋₆алкил.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R² включает циклобутильный фрагмент, азетидинильный фрагмент, морфолинийный фрагмент, 4-метилпиперазинильный фрагмент, оксетанийный фрагмент, тетрагидрофуранильный фрагмент или тетрагидропиранильный фрагмент.

10. Соединение по любому из пп.1, 2 или 4-8, где R² представляет собой H, метил, диформетил, трифторэтил, изопропил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетанил, N-трет-бутилоксикарбонилазетидин-3-ил, 3-метилоксициклобутил, 3-бензилоксициклобутил, 3-этилоксициклобутил, 3-изопропилциклобутил, 3-гидроксициклобутил, 4-этоксиклогексил, 4-гидроксицилогексил, 4-((2,2-дифторэтил)амино)цилогексил, 3-этилоксициклопентил или 3-гидроксициклопентил.

11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из:

I-1: 2,2,2-трифторацетата N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-2: N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-3: N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-4: трет-бутил-4-(5-((1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата;

I-5: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-6: формиата N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-7: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-8: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-9: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-10: ди-трет-бутил-((4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфата;

I-11: трет-бутил-((4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)гидрофосфата;

I-12: (4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;

I-13: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-

ил)фуран-2-карбоксамида;

I-14: (4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфата натрия;

I-15: N-(1-(2-гидроксиэтил)-3-(пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-16: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-17: хлористоводородной соли N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-18: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-19: 1-(изобутирилокси)этил-4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата;

I-20: трет-бутил-(S)-(1-(4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата;

I-21: 1-метилциклопропил-4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата;

I-22: 1-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпропан-2-ил-4-(5-((1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата;

I-23: 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-24: 5-(5-нитро-1Н-пиррол-3-ил)-N-(1-(пропоксиметил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-25: N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-26: 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-27: N-(1-((1,3-транс)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-28: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-29: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-30: 5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-31: N-(1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-32: N-(1-((1,3-цис)-3-гидроксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-33: N-(1-((1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-34: формиата N-(1-((1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-35: динатриевой соли (4-(5-((1-((1,3-цис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты;

I-36: (4-(5-((1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;

I-37: формиата N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-38: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-39: формиата N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-40: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-41: формиата N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-42: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-43: формиата N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1-изопентил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-44: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1-изопентил-1Н-пиразол-4-

ил)фуран-2-карбоксида;

I-45: формиата N-(1-(2-этоксиптил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-46: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-47: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида:

I-48: формиата 5-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-49: 5-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида;

I-50: формиата N-(2-(2-метоксиетокси)этил)-5-(1-(2-(2-метоксиетокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(2-метоксиетокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-51: N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-5-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-52: формигата 5-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида;

I-53: 5-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-54: (4-(5-(1-(2-этоксизтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;

I-55: (4-(5-(1-(2-этоксэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метилфосфата натрия;

I-56: формиата N-(1-(2-этоксиптил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-57: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-58: формиата 5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-59: 5-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-этоксиптил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-60: формиата 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида;

I-61: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида;

I-62: формиата N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоамида;

I-63: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамид;

I-64: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-65: 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида;

I-66: 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида;

I-67: формиата N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксимида;

I-68: 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил} фуран-2-карбоксамид;

I-69: формиата 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил} фуран-2-карбоксамида;

I-70: формиата трет-бутил-3-[4-{5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата;

I-71: цис-изомера формиата N-{1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

I-72: цис-изомера N-{1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоамида;

I-73: транс-изомера N-{1-(3-бензилоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида;

I-74: трет-бутил-3-[4-{5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата;

I-75: формиата N-(1-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксиамида;

- I-76: N-(1-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-77: свободного основания N-{1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-78: TFA-соли N-{1-(азетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-79: N-{1-(азетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-80: ди-трет-бутил-[4-{4-(5-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил}метил]фосфата;
- I-81: [4-{5-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил}-1H-пиразол-1-ил]метилдигидрофосфата;
- I-82: [4-{5-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)фуран-2-ил}-1H-пиразол-1-ил]метилфосфата натрия;
- I-83: свободного основания N-{1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-84: свободного основания 3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-N-(трет-бутил)азетидин-1-карбоксамида;
- I-85: свободного основания 3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-N-изопропилазетидин-1-карбоксамида;
- I-86: свободного основания 3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-N-пропилазетидин-1-карбоксамида;
- I-87: формиата 3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-N-циклопропилазетидин-1-карбоксамида;
- I-88: 3-[4-{5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]-N-циклопропилазетидин-1-карбоксамида;
- I-89: формиата N-[1-{1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-90: N-[1-{1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-91: формиата N-[1-{1-пивалоилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-92: N-[1-{1-пивалоилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-93: формиата 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-{3-(пиридин-2-ил)-1-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-3-ил}-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-94: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-{3-(пиридин-2-ил)-1-(пирролидин-1-карбонил)азетидин-3-ил}-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-95: N-[1-{1-изобутирилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида, соли муравьиной кислоты;
- I-96: N-[1-{1-изобутирилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-97: TFA-соли N-(1H-пиразол-4-ил)-N-{3-(пиридин-2-ил)-1-{1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил}-1H-пиразол-4-ил}фуран-2-карбоксамида;
- I-98: N-(1H-пиразол-4-ил)-N-{3-(пиридин-2-ил)-1-{1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил}-1H-пиразол-4-ил}фуран-2-карбоксамида;
- I-99: формиата N-[1-{1-бутирилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-100: N-[1-{1-бутирилазетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-101: формиата N-{1-(1-метилазетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-102: N-{1-(1-метилазетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-103: формиата N-[1-{1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)азетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-104: N-[1-{1-(2,2-дифторциклопропан-1-карбонил)азетидин-3-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-105: N-(1-метил-3-(5-морфолинопиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-106: N-(1-метил-3-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

- I-107: N-(3-(5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-108: N-(1-метил-3-(5-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-109: N-(3-(5-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-110: N-(1-изопропил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-111: N-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-112: N-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-113: 5-(1Н-пиразол-3-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-114: N-(1-((1s,3s)-3-изопропоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-115: N-(1-(диформетил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-116: N-(1-((1s,3s)-3-этоксиклобутил)-3-(6-(триформетил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-117: 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-118: формиата N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-119: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-120: формиата 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-121: 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-122: 2,2,2-трифторацетата 5-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-123: 5-(1-циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-124: формиата N-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-125: N-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-126: формиата N-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-127: N-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-128: формиата 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-129: 5-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-130: формиата N-(1-((1r,4r)-4-этоксиклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-131: N-(1-((1r,4r)-4-этоксиклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-132: формиата N-(1-((1S,3R)-3-этоксиклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-133: N-(1-((1S,3R)-3-этоксиклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-134: формиата N-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-135: N-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-136: формиата N-(1-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-137: N-(1-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;

- I-138: формиата N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-139: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-140: формиата N-(1-((1S,3R)-3-этокси-2-фторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-141: N-(1-((1S,3R)-3-этокси-2-фторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-142: формиата N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-143: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-144: формиата N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(6-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-145: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(6-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-146: формиата 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-147: 5-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-148: формиата N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(4-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-149: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(4-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-150: формиата N-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-151: N-(3-(6-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-152: формиата N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-153: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-154: формиата N-(1-((1r,4r)-4-этоксициклогексил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- I-155: N-(1-((1r,4r)-4-этоксициклогексил)-3-(3-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида или
- I-156: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фуран-2-карбоксамида;
- II-1: N-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-2: 1-(изобутирилокси)этил-4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата;
- II-3: трет-бутил-(R)-(3-метил-1-(4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-оксобутан-2-ил)карбамата;
- II-4: 2-(1-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-5: 1-метилциклопропил-4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата;
- II-6: 1-((4-метоксибензил)окси)-2-метилпропан-2-ил-4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата;
- II-7: диэтил-((4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфоната;
- II-8: ((4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфоната натрия;
- II-9: ((4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфоновой кислоты;
- II-10: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-11: N-(1-((1,3-дис)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- II-12: N-(1-((1,3-транс)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

- П-13: N-(1-((1,3-дису)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-14: N-(1-((1,3-дису)-3-гидроксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-15: N-(1-((1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-16: динатриевой соли (4-(4-((1-((1,3-дису)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфорной кислоты;
- П-17: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;
- П-18: формиата N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-19: формиата N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-20: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-21: формиата N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-22: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-23: формиата 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-24: 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-25: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-26: N-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-27: 2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-28: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-29: формиата N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-30: N-(1-(2-метоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-31: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-32: формиата 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-33: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-34: N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-35: (4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;
- П-36: (4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата натрия;
- П-37: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-38: (4-(4-((1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата калия;
- П-39: формиата N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-40: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-41: формиата 2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-42: 2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-43: формиата 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-44: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;
- П-45: формиата 2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-

ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-46: 2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-47: формиата N-(1-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-48: N-(1-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-49: формиата N-(1-(2-(диэтиламино)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-50: N-(1-(2-(диэтиламино)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-51: 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-52: N-(1-(2-фторэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-53: 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-54: свободного основания трет-бутил-3-[4-{2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-2-карбоксамидо}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата;

II-55: TFA-соли N-{1-(азетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-56: N-{1-(азетидин-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-57: цис-изомера свободного основания N-{1-(3-метоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил}-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-58: N-(3-(5-метоксипиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-59: N-(1-изопропил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-60: N-(1-(2-морфолиноэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-61: N-(1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-65: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-66: 2-(1H-пиразол-3-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-71: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-72: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-73: формиата N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-74: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-75: N-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-76: N-(1-((1s,3s)-3-изопропоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-77: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата калия;

II-78: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата кальция;

II-79: N-(1-((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-80: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата аммония;

II-81: 5-амино-5-карбоксипентан-1-аминия (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата;

II-82: 1-(4-амино-4-карбоксибутил)гуанидиния (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата;

II-83: (4-(4-((1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-

2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;

П-84: 1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-аминия (4-(4-((1-(1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилгидрофосфата;

П-85: (4-(4-((1-(1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилгидрофосфата триэтиламмония;

П-86: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-87: N-(1-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-88: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-89: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-90: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-91: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-92: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-93: 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-94: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-95: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-96: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-97: N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-98: 2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(дифторметил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-99: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-100: 2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-101: N-(1-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-3-(пирозин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-102: N-(1-((1s,3s)-3-этоксициклобутил)-3-(пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-103: формиата 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-104: 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-105: формиата N-(1-(диметилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-106: N-(1-(диметилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-107: формиата 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-108: 2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-(трифторметил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-109: формиата N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-110: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-111: формиата 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-112: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-113: формиата N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-114: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

ил)тиазол-4-карбоксаміда;

П-115: формиата 2-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-116: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-(тиазол-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксиамида;

П-117: N-(1-(2-(диэтиламино)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-118: формина N-(1-(2-(2-фторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиазол-4-ил)-2-(1Н-пиазол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

П-119: N-(1-(2-(2-фторэтокс)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-120: N-(1-бензил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксиамида;

II-121: N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксиамида;

II-122: N-(1-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-123: формата N-(1(((1г,3г)-3-гидроксициклобутил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксиамида;

П-124: N-(1-(((1*r*,3*r*)-3-гидроксициклобутил)метил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

П-125: формиата N-(1-(диметилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-126: N-(1-(диметилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксиамида;

II-127: N-(1-(((1s,3s)-3-(этокси-d₅)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-128: N-(1-(диэтилкарбамоил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксиамида;

II-129: N-(1-(морфолин-4-карбонил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-130: N-(1-((1s,3s)-3-(2-фторэтокси)циклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-131: формата N-(1-(морфолин-4-карбонил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-132: N-(1-(3-фторциклобут-2-ен-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-133: формил-N-(1-(3-фторциклобут-2-ен-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-134: формиата N-(1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-135: N-(1-(3,3-дифторциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-140: N-(3-(3-фторпиридин-2-ил)-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-141: формиата 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((1г,3г)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

П-142: 2-(1Н-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-((1г,3г)-3-(2,2,2-трифторэтокси)циклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-143: формагта N-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиазол-4-ил)-2-(1Н-пиазол-4-ил)тиазол-4-карбоксаида:

II-144: N-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-145: формията N-(1-((1*r*,4*r*)-4-этоксикиклогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-146: N-(1-((1r,4r)-4-этоксикислорогексил)-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиазол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

II-147: формиата N-(1-((1S,3R)-3-этоксиклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-148: N-(1-(1S,3R)-3-этоксидиклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

II-149: формата N-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида;

[illegible]

III-1: 2-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

III-2: 2-(1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(пиридин-2-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

III-3: N-(1-(2-этоксиэтил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

III-4: N-(1-((1s,3s)-3-этоксциклобутил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

III-5: N-(1-циклобутил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

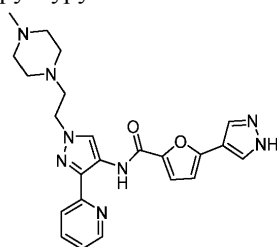
III-6: N-(1-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида;

III-7: N-(1-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида или

III-8: N-(1-(2-(2,2-дифторэтокси)этил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)оксазол-4-карбоксамида,

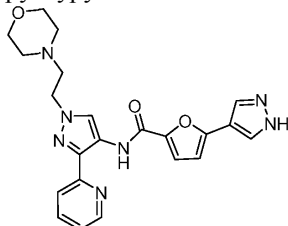
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, имеющее структуру



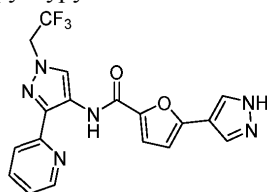
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, имеющее структуру



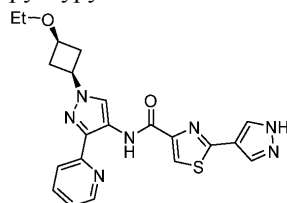
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, имеющее структуру



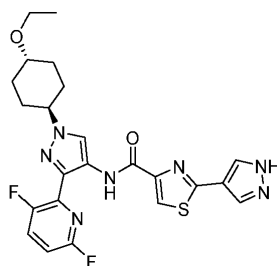
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1, имеющее структуру



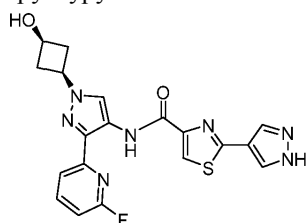
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, имеющее структуру



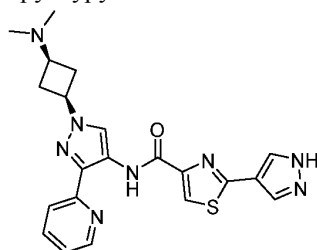
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.1, имеющее структуру



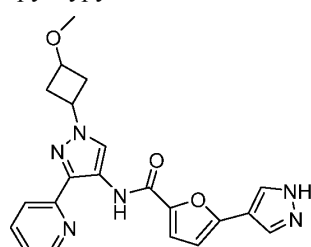
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, при которых показан ингибитор IRAK, содержащая соединение по любому из пп.1-19, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

21. Применение соединения по любому из пп.1-19 для лечения заболевания или состояния, при которых показан ингибитор IRAK.

22. Применение композиции по п.20 для лечения заболевания или состояния, при которых показан ингибитор IRAK.

23. Применение по п.21 или 22, где заболевание или состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, сердечно-сосудистое заболевание, рак, ишемическое состояние, нарушение регуляции иммунной системы или их комбинацию.

24. Применение по п.23, где заболевание или состояние представляет собой аутоиммунное заболевание или воспалительное нарушение.

25. Применение по п.23, где рак представляет собой рак молочной железы, рак легких, меланому, лейкемию, В-крупноклеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрёма, миелодиспластический синдром, саркому Капоши или их комбинацию.

26. Способ ингибирования белка IRAK, включающий приведение в контакт белка IRAK с соединением по любому из пп.1-19

