

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092962 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.06

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.06.13

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MALT1

(31) 62/686,451

(32) 2018.06.18

(33) US

(86) PCT/IB2019/054965

(87) WO 2019/243965 2019.12.26

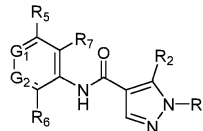
(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Лу Тяньбао, Коннолли Питер Дж.,
Каммингс Максвелл Дэвид (US), Дилс
Гастон Станислас Марселла, Тюринг
Ян Виллем, Филиппар Ульрике (BE),
Эдвардс Джеймс Патрик (US), Бертело
Дидье Жан-Клод (FR), Ву Тонгфей
(BE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны соединения, составы и способы лечения заболеваний, синдромов, состояний и расстройств, которые зависят от модулирования MALT1. Такие соединения представлены формулой (I), где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, G₁ и G₂ определены в настоящем документе.



(I)

A1

202092962

202092962

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566369EA/060

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MALT1 ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент США № 62/686 451, поданной 18 июня 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

Конститутивная активация сигнального пути $\text{NF}_{\kappa\text{B}}$ является отличительной чертой ABC-DLBCL (диффузная В-крупноклеточная лимфома подтипа, характеризующегося клетками, подобными активированным В-клеткам), более агрессивной формы DLBCL. DLBCL является наиболее распространенной формой неходжкинской лимфомы (NHL), на долю которой приходится приблизительно 25% случаев лимфомы, причем ABC-DLBCL составляет приблизительно 40% случаев DLBCL. Активацию сигнального пути $\text{NF}_{\kappa\text{B}}$

вызывают мутации сигнальных компонентов, таких как CD79A/B, CARD11, MYD88 или A20, у пациентов с ABC-DLBCL (Staudt, Cold Spring Harb Perspect Biol 2010, 2; Lim et al, Immunol Rev 2012, 246, 359-378).

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

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

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

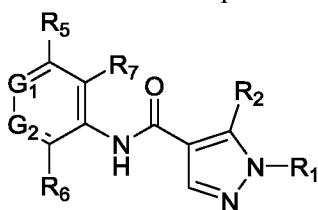
Было показано, что наряду с лимфомами, MALT1 играет важную роль в врожденном и адаптивном иммунитете (Jaworski M, et al., Cell Mol Life Sci. 2016). Ингибитор MALT1-протеазы может ослаблять наступление и прогрессирование экспериментального аллергического энцефаломиелита у мышей - мышинной модели рассеянного склероза (Mc Guire et al., J. Neuroinflammation 2014, 11, 124). У мышей, экспрессирующих каталитически неактивную мутантную форму MALT1, выявили утрату В-клеток маргинальной зоны и В-клеток В1, а также общий иммунный дефицит, характеризующийся снижением активации и пролиферации Т- и В-клеток. Однако у этих мышей также развивалось спонтанное мультиорганное аутоиммунное воспаление в возрасте от 9 до 10 недель. До сих пор не понятно, почему у мышей с нокином функционально неактивной протеазы MALT1 проявляется прорыв толерантности, в то время как у обычных мышей с нокаутом MALT1 - нет. Согласно одной гипотезе нарушение баланса иммунного гомеостаза у мышей с нокином функционально неактивной протеазы MALT1 может быть вызвано неполным дефицитом Т- и В-клеток, но

серьезным дефицитом иммунорегуляторных клеток (Jaworski et al., EMBO J. 2014; Gewies et al., Cell Reports 2014; Bornancin et al., J. Immunology 2015; Yu et al., PLOS One 2015). Аналогичным образом дефицит MALT у людей ассоциируется с комбинированным иммунодефицитным расстройством (McKinnon et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2014, 133, 1458-1462; Jabara et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2013, 132, 151-158; Punwani et al., J. Clin. Immunol. 2015, 35, 135-146). Учитывая разницу между генетической мутацией и фармакологическим ингибированием, фенотип мышей с нокином функционально неактивной протеазы MALT1 может не напоминать фенотип пациентов получавших ингибиторы протеазы MALT1. Уменьшение числа иммуносупрессивных Т-клеток посредством ингибирования протеазы MALT1 может быть полезным для онкологических пациентов благодаря потенциальному усилению противоопухолевого иммунитета.

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

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



Формула (I)

где

R₁ представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из пиразоло[1,5-*a*]пиридинила и имидазо[1,2-*a*]пиридинила; где R₁ необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из метила, этила, фтора, хлора, циано или аминокарбонила;

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

G₁ представляет собой N или C(R₄);

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

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано, C₁₋₄ алкила, фтора, хлора, брома, метилкарбонила, метилтио, метилсульфинила и метансульфонила;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из триазиолила, 1-(метокси)этила, оксазолила, изоксазолила, пиразолила, пирролила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила и имидазолила; где R₄, отличный от 1-метоксиэтила, необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, C₁₋₄алкила, карбокси, метоксикарбонила, аминокарбонила, гидроксиметила, аминометила, (диметиламино)метила, amino, метоксиметила, трифторметила, amino(C₂₋₄алкила)amino

или циано; или R₄ независимо выбран из группы, состоящей из тетрагидрофуран-2-ила, CH₃SO₂-, (CH₃)₂S(=O)(=N)- и CH₃(NH=)(O=)S-;

R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фтора, хлора, брома, трифторметила, метилтио, метилсульфонил, метокси и циано;

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

R₇ представляет собой водород, метил, этил или фтор;
или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

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

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

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

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

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

Примерами изобретения являются способы лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, опосредованного MALT1, выбранного из группы, состоящей из лимфом, лейкозий, карцином и сарком, например не-ходжкинская лимфома (НХЛ), В-клеточная НХЛ, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), макроглобулинемия Вальденстрема, лимфобластная Т-клеточная лейкемия, хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ), волосатоклеточная лейкемия, острая

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

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы (I) для лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, зависящего от ингибирования MALT 1, выбранных из группы, состоящей из лимфомы, лейкемии, карциномы и саркомы, например, не-

ходжкинская лимфома (НХЛ), В-клеточная НХЛ, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), макроглобулинемия Вальденстрема, лимфобластная Т-клеточная лейкемия, хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ), волосатоклеточная лейкемия, острая лимфобластная Т-клеточная лейкемия, плазмацитома, иммунобластная крупноклеточная лейкемия, мегакариобластная лейкемия, острая мегакариоцитарная лейкемия, промиелоцитарная лейкемия, эритролейкемия, опухоли мозга (глиомы), глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланома, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркома Юинга, рабдомиосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, и ЖКСО (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

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

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

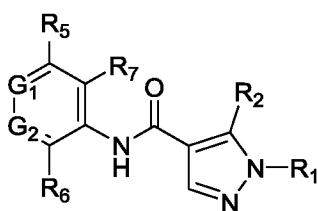
Вариант осуществления настоящего изобретения относится к композиции, содержащей соединение формулы (I) для лечения иммунологических заболеваний, которые зависят от ингибирования MALT1, включая, без ограничений, аутоиммунные и воспалительные заболевания, например артрит, воспалительное заболевание кишечника, гастрит, анкилозирующий спондилит, язвенный колит, панкреатит, болезнь Крона, целиакию, рассеянный склероз, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, ревматическую лихорадку, подагру, отторжение органа или трансплантата, хроническое отторжение аллотрансплантата, острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина», дерматит, включая атопический, дерматомиозит, псориаз, болезнь Бехчета, увеит, миастению гравис, базедову болезнь, тиреоидит Хашимото, болезнь Шегрена, заболевания, вызывающие волдыри, васкулитные синдромы, опосредованные антителами, иммунокомплексные васкулиты, аллергические заболевания, астму, бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), муковисцидоз, пневмонию, легочные заболевания, включающие отек, эмболию, фиброз, саркоидоз, гипертензию и эмфизему, силикоз, дыхательную недостаточность, синдром острой дыхательной недостаточности, болезнь BENTA, бериллиоз и полимиозит.

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

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

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I):



Формула (I)

где

AA) R_1 представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила и имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила; где R_1 необязательно независимо замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлора, аминокарбонила и циано;

BB) R_1 представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из (7-аминокарбонил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, (7-хлор)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, (7-циано)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, (8-аминокарбонил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила, (8-хлор)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила, (8-циано)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила, (8-фтор)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила;

CC) R_2 представляет собой трифторметил или метилсульфонил;

DD) R_3 независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора;

EE) R_3 представляет собой трифторметил;

FF) G_2 представляет собой N;

GG) R_4 независимо выбран из группы, состоящей из 2H-1,2,3-триазол-2-ила, оксазол-2-ила, 4-метилоксазол-2-ила, 5-метилоксазолил-2-ила, 1H-пиразол-1-ила и тетрагидрофуран-2-ила;

HH) R_4 независимо выбран из группы, состоящей из 1(*R)-метоксиэтила, 1(*S)-метоксиэтила, (*R)-тетрагидрофуран-2-ила и (*S)-тетрагидрофуран-2-ила;

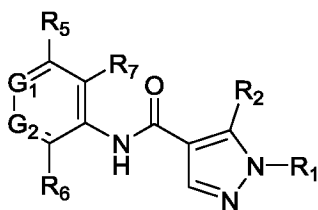
II) R_5 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или трифторметил;

и любую комбинацию описанных выше вариантов осуществления AA) - II) при условии, что понятно, что исключены комбинации, в которых объединены различные варианты осуществления одного и того же заместителя; так, что в любом случае только один из G_1 и G_2 представляет собой N;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы

(I):



Формула (I)

где

R_1 представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из пиразоло[1,5-*a*]пиридинила и имидазо[1,2-*a*]пиридинила; где R_1 необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из метила, этила, фтора, хлора, циано или аминокарбонила;

R_2 представляет собой трифторметил или метилсульфонил;

G_1 представляет собой N или C(R_4);

G_2 представляет собой N или C(R_3); так, что в любом случае только один из G_1 и G_2 представляет собой N;

R_3 представляет собой трифторметил;

R_4 независимо выбран из группы, состоящей из триазолила, 1-(метокси)этила, оксазол-2-ила, 4-метилоксазол-2-ила, 5-метилоксазолил-2-ила, 1H-пиразол-1-ила, тетрагидрофуран-2-ила, CH_3SO_2 -, $(CH_3)_2S(=O)(=N)$ -и $CH_3(NH=)(O=)S$ -;

R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фтора, хлора, брома, трифторметила, метокси и циано;

R_6 представляет собой водород, метил или трифторметил;

R_7 представляет собой водород, метил, этил или фтор;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы (I):

где

R_1 представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из (7-аминокарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, (7-хлор)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, (7-циано)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, (8-метил)имидазо[1,2-а]пиридинила, (8-аминокарбонил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, (8-хлор)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, (8-циано)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, (8-фтор)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила;

R_2 представляет собой трифторметил или метилсульфонил;

G_1 представляет собой N или C(R_4);

G_2 представляет собой N или C(R_3); так, что в любом случае только один из G_1 и G_2 представляет собой N;

R_3 представляет собой трифторметил;

R_4 независимо выбран из группы, состоящей из триазол-2-ила, пиразол-1-ила, оксазол-2-ила, 4-метилоксазол-2-ила, 5-метилоксазол-2-ила, 1(R)-метоксиэтила, 1(S)-метоксиэтила, (R)-тетрагидрофуран-2-ила, (S)-тетрагидрофуран-2-ила, CH_3SO_2 -, $(CH_3)_2S(=O)(=N)$ -и $CH_3(NH=)(O=)S$ -;

R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фтора, хлора, трифторметила и метокси;

R_6 представляет собой водород;

R_7 представляет собой водород;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), определенные в настоящем документе, или их энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму, как указано в качестве примера в перечне в таблице 1 ниже.

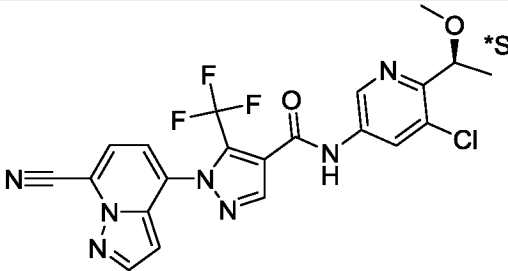
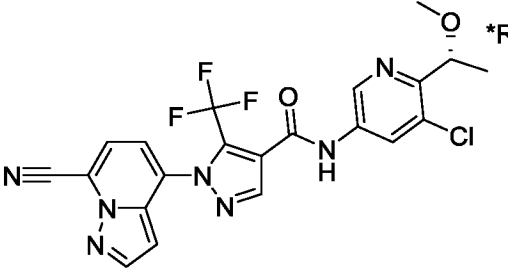
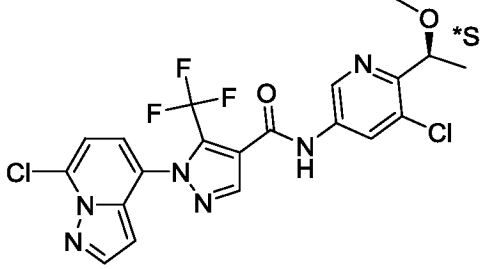
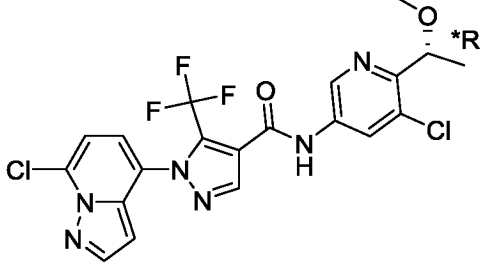
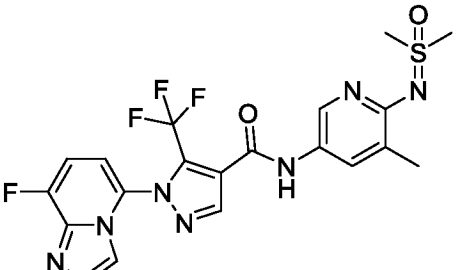
Таблица 1.

Структура	№ соед.	Название соединения
	1	5-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид
	2	N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	3	N-(5-хлор-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	4	N-(6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	5	1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-(6-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	6	N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид

Структура	№ соед.	Название соединения
	7	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	8	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтормидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	9	N-(5-хлор-6-(5-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтормидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	10	N-(5-хлор-6-(4-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтормидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	11	1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	12	4-(5-(трифторметил)-4-((2-аминкарбамоил)пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид

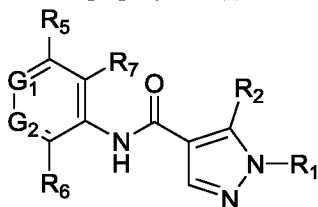
Структура	№ соед.	Название соединения
	13	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	14	1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	15	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	16	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид
	17	(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	18	(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

Структура	№ соед.	Название соединения
	19	<p>(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фтормидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	20	<p>(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	21	<p>(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	22	<p>(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	23	<p>(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	24	<p>(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

Структура	№ соед.	Название соединения
	25	(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	26	(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	27	(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	28	(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	29	N-(6-((диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден)амино)-5-метилпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

Структура	№ соед.	Название соединения
	30	N-(6-((диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден)амино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	31	1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-(6-(S-метилсульфонимидоил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	32	N-(6-((диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден)амино)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	33	N-(5-хлор-6-(диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден)амино)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

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



Формула (I)

выбранному из группы, состоящей из

5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-цианоимидазо[1,2-

а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида

4-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамида;

(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-

а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-метилпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-(6-(S-метилсульфонимидоил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;

и

N-(5-хлор-6-(диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида

или их фармацевтически приемлемой солевой формы.

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

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

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

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

одну тройную связь.

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

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

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

Термин «гетероарил» обозначает ароматическую моноциклическую или ароматическую бициклическую кольцевую систему, имеющую 5-10 членов кольца, которая содержит атомы углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Термин «гетероарил» также включает ароматические 5- или 6-членные кольца, причем кольцо состоит из атомов углерода и имеет по меньшей мере один член-гетероатом. Приемлемые гетероатомы включают атомы азота, кислорода и серы. В случае 5-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит один член, представляющий собой атом азота, кислорода или серы, а также до 3 дополнительных атомов азота. В случае 6-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит от 1 до 3 атомов азота. В случае когда 6-членное кольцо имеет

3 атома азота, максимум 2 атома азота смежны. Примеры гетероарильных групп включают фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолил, изоиндолил, бензофурил, бензотиенил, индазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил. Если не указано иное, гетероарил присоединен к боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода с образованием в результате стабильной структуры.

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

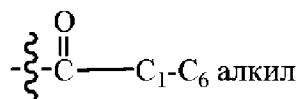
Термин «карбокси» обозначает группу $-C(=O)OH$.

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

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

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

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



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

Соединение, содержащее один стереоцентр без обозначения стереосвязи, представляет собой смесь двух энантиомеров. Соединение, содержащее два стереоцентра

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В настоящем документе термин «лечить», «лечение», «терапия» какого-либо заболевания, состояния, синдрома или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания, состояния, синдрома или расстройства (т. е. замедлению, прекращению или подавлению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термин «лечить», «лечение», «терапия» относится к ослаблению или облегчению по меньшей мере одного физического параметра, включая тот, который может быть нераспознаваем для пациента. В еще одном варианте осуществления термин «лечить», «лечение»,

«терапия» относится к модуляции заболевания, состояния, синдрома или расстройства, либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо к обоим видам. В еще одном варианте осуществления термин «лечить», «лечение», «терапия» относится к предотвращению или отсрочке начала развития или прогрессирования заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

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

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

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

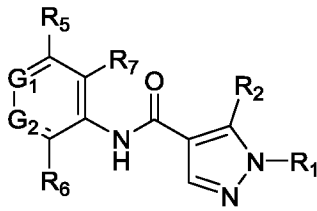
В частности, соединения формулы (I) или их энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму используют для лечения или облегчения заболеваний, синдромов, состояний или расстройств, таких как диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная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

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

Кроме того, соединения формулы (I) или их энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму используют для лечения или облегчения иммунологического заболевания, синдрома, расстройства или состояния, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита (РА), псориатического

артрита (ПсА), псориаза (Рсо), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I)



Формула (I)

где

R₁ представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из пиразоло[1,5-*a*]пиридинила и имидазо[1,2-*a*]пиридинила; где R₁ необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из метила, этила, фтора, хлора, циано или аминокарбонила;

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

G₁ представляет собой N или C(R₄);

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

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано, C₁₋₄ алкила, фтора, хлора, брома, метилкарбонила, метилтио, метилсульфинила и метансульфонила;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из триазиолила, 1-(метокси)этила, оксазолила, изоксазолила, пирозолила, пирролила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила и имидазолила; где R₄, отличный от 1-метоксиэтила, необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, C₁₋₄алкила, карбокси, метоксикарбонила, аминокарбонила, гидроксиметила, аминометила, (диметиламино)метила, амина, метоксиметила, трифторметила, амино(C₂₋₄алкила)амино или циано; или R₄ независимо выбран из группы, состоящей из тетрагидрофуран-2-ила, (CH₃)₂S(=O)(=N)- и CH₃(NH=)(O=)S-; или R₄ представляет собой водород, если G₂ представляет собой N;

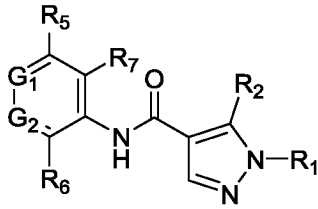
R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, хлора, брома, трифторметила, метилтио, метилсульфонила, метокси и циано;

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

R₇ представляет собой водород, метил, этил или фтор;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I):



Формула (I)

где

AA) R_1 представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила и имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила; где R_1 необязательно независимо замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлора, аминокарбонила и циано;

BB) R_1 представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из (7-аминокарбонил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, (7-хлор)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, (7-циано)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, (8-аминокарбонил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила, (8-хлор)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила, (8-циано)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила, (8-фтор)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила;

CC) R_2 представляет собой трифторметил или метилсульфонил;

DD) R_3 независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора;

EE) R_3 представляет собой трифторметил;

FF) G_2 представляет собой N;

GG) R_4 независимо выбран из группы, состоящей из 2H-1,2,3-триазол-2-ила, оксазол-2-ила, 4-метилоксазол-2-ила, 5-метилоксазолил-2-ила, 1H-пиразол-1-ила и тетрагидрофуран-2-ила; или R_4 представляет собой водород, если G_2 представляет собой N;

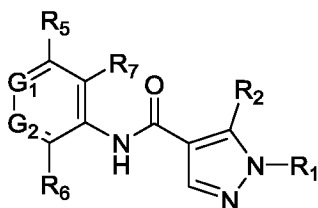
HH) R_4 независимо выбран из группы, состоящей из 1(*R)-метоксиэтила, 1(*S)-метоксиэтила, (*R)-тетрагидрофуран-2-ила и (*S)-тетрагидрофуран-2-ила;

II) R_5 представляет собой водород, хлор, бром или трифторметил;

и любую комбинацию описанных выше вариантов осуществления AA) - II) при условии, что понятно, что исключены комбинации, в которых объединены различные варианты осуществления одного и того же заместителя; так, что в любом случае только один из G_1 и G_2 представляет собой N;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I):



Формула (I)

где

R₁ представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из пиразоло[1,5-*a*]пиридинила и имидазо[1,2-*a*]пиридинила; где R₁ необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из метила, этила, фтора, хлора, циано или аминокарбонила;

R₂ представляет собой трифторметил или метилсульфонил;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

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

R₃ представляет собой трифторметил;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из триазиолила, 1-(метокси)этила, оксазол-2-ила, 4-метилоксазол-2-ила, 5-метилоксазолил-2-ила, 1H-пиразол-1-ила, тетрагидрофуран-2-ила, (CH₃)₂S(=O)(=N)-и CH₃(NH=)(O=)S-; или R₄ представляет собой водород, если G₂ представляет собой N;

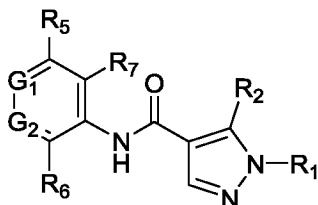
R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, хлора, брома, трифторметила, метокси и циано;

R₆ представляет собой водород, метил или трифторметил;

R₇ представляет собой водород, метил, этил или фтор;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы (I):



Формула (I)

где

R₁ представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из (7-аминокарбонил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, (7-хлор)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, (7-циано)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила, (8-аминокарбонил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила, (8-хлор)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила, (8-циано)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила, (8-фтор)имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила;

R₂ представляет собой трифторметил или метилсульфонил;

G₁ представляет собой N или C(R₄);

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

R₃ представляет собой трифторметил;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из 1(*R)-метоксиэтила, 1(*S)-метоксиэтила, (*R)-тетрагидрофуран-2-ила и (*S)-тетрагидрофуран-2-ила; или R₄ представляет собой водород, если G₂ представляет собой N;

R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, хлора, брома, трифторметила, метокси и циано;

R₆ представляет собой водород, метил или трифторметил;

R₇ представляет собой водород, метил, этил или фтор;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), определенные в настоящем документе, или их энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму, как указано в качестве примера в перечне в таблице 1 ниже.

Таблица 1.

Структура	№ соед.	Название соединения
	1	5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид
	2	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	3	N-(5-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	4	N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

Структура	№ соед.	Название соединения
	5	1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-(6-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	6	N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	7	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	8	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	9	N-(5-хлор-6-(5-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	10	N-(5-хлор-6-(4-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

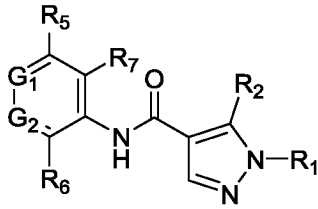
Структура	№ соед.	Название соединения
	11	1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	12	4-(5-(трифторметил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид
	13	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	14	1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	15	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	16	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид

Структура	№ соед.	Название соединения
	17	(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	18	(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	19	(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	20	(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	21	(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	22	(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

Структура	№ соед.	Название соединения
	23	(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	24	(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	25	(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	26	(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	27	(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	28	(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

Структура	№ соед.	Название соединения
	29	N-(6-((диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден)амино)-5-метилпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	30	N-(6-((диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден)амино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	31	1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-(6-(S-метилсульфонимидоил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	32	N-(6-((диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден)амино)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	33	N-(5-хлор-6-((диметил(оксо)-λ ⁶ -сульфанилиден)амино)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

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



Формула (I)

выбранное из группы, состоящей из

- 5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-(6-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(5-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(4-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 4-(5-(трифторметил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид;
- (*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- (*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-

N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-метилпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

и

N-(5-хлор-6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

или их фармацевтически приемлемой солевой формы.

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

Репрезентативные кислоты и основания, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей, включают кислоты, в том числе уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламовую кислоту, додецилсерную кислоту,

этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкороновую кислоту, L-глютаминовую кислоту, α -оксоглутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, (-)-L-молочную кислоту, (\pm)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (\pm)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглютаминовую кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и ундециленовую кислоту; а также основания, в том числе аммиак, L-аргинин, бенетамин, бензатин, гидроксид кальция, холин, деанол, диэтаноламин, диэтиламин, 2-(диэтиламин)этанол, этаноламин, этилендиамин, N-метил-глюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, гидроксид натрия, триэтаноламин, трометамин и гидроксид цинка.

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

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

будет понятно, что используемый в настоящем документе термин «соединение» включает сольватированные соединения формулы (I).

Специалисту в данной области будет понятно, что соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде таутомеров и что возможны и другие таутомерные конфигурации структур, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что все таутомерные формы входят в структуру, в которой описана одна возможная таутомерная конфигурация групп соединения, даже если это конкретно не указано.

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

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

$$\% (+) \text{- энантиомер} = \frac{(\text{масс} (+) \text{- энантиомер})}{(\text{масс} (+) \text{- энантиомер}) + (\text{масс} (-) \text{- энантиомер})} \times 100$$

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой композицию, включая фармацевтическую композицию, которая содержит (-)-энантиомер соединения формулы (I), состоит из и по существу состоит из него, причем указанная композиция по существу не содержит (+)-изомер указанного соединения. В контексте настоящего документа выражение «по существу не содержит» означает содержание менее около 25%, предпочтительно менее около 10%, более предпочтительно менее около 5%, еще более предпочтительно менее около 2% и еще более предпочтительно менее около 1% (+)-изомера, содержание которого рассчитывают как:

$$\%(-)\text{-энантиомер} = \frac{(\text{масс}(-)\text{-энантиомер})}{(\text{масс}(+)\text{-энантиомер}) + (\text{масс}(-)\text{-энантиомер})} \times 100$$

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

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

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

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

Твердые дозированные формы для перорального введения, такие как таблетки или

капсулы, содержащие соединения настоящего изобретения, можно вводить по меньшей мере в одной дозированной форме за один раз в зависимости от ситуации. Соединения также можно вводить в составах с замедленным высвобождением.

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

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

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

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

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

В качестве дополнительного примера фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно из соединений формулы (I), можно получать путем смешивания соединения (-ий) с фармацевтически приемлемым носителем, фармацевтически приемлемым разбавителем и/или фармацевтически приемлемым эксципиентом в соответствии с традиционными фармацевтическими методами смешивания. Носитель, эксципиент и разбавитель могут принимать широкое разнообразие форм в зависимости от желаемого пути введения (например, перорального, парентерального и т. п.). Таким образом, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры и растворы, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают воду, гликоли, масла, спирты, вкусоароматические агенты, консерванты, стабилизаторы, красители и т. п.; для твердых пероральных препаратов,

таких как порошки, капсулы и таблетки, приемлемые носители, эксципиенты и разбавители включают крахмалы, сахара, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т. п. Твердые пероральные препараты могут также быть необязательно покрыты веществами, такими как сахар, или энтеросолюбильным покрытием так, чтобы модулировать основной участок абсорбции и дезинтеграции. Для парентерального введения носитель, эксципиент и разбавитель, как правило, включают стерильную воду, а также для улучшения растворимости и консервирования композиции можно добавлять другие ингредиенты. Суспензии или растворы для инъекций можно также получать с использованием водных носителей вместе с соответствующими добавками, такими как солюбилизаторы и консерванты.

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

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

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

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

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

Соединения формулы (I) можно вводить в форме любой из описанных выше композиций и в соответствии с любой из описанных выше схем дозирования, либо с использованием любых общепринятых в данной области композиций и схем дозирования в любых случаях, когда пациент нуждается в применении соединения формулы (I).

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

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с одним или более другими лечебными

агентами, более конкретно, с другими противораковыми агентами, например химиотерапевтическими, антипролиферативными или иммуномодулирующими агентами, или со вспомогательными веществами для терапии рака, например иммуносупрессорными или противовоспалительными агентами.

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

Было обнаружено, что соединения настоящего изобретения ингибируют активность MALT1.

В некоторых вариантах осуществления ингибирование MALT1 предложенным соединением может быть полезным при лечении или профилактике, в частности лечении, не имеющего ограничительного характера списка видов рака, описанных в настоящем документе.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме для применения в качестве лекарственного средства.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме для применения в ингибировании активности MALT1.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме для применения в лечении заболеваний, упомянутых в настоящем документе.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме для лечения или профилактики, в частности для лечения, указанных заболеваний.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме для лечения или профилактики, в частности для лечения, опосредованных MALT1 заболеваний или состояний.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме для получения лекарственного средства.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме для производства лекарственного средства для ингибирования MALT1.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме для производства лекарственного средства для лечения или профилактики, в частности для лечения, любого из патологических состояний, упомянутых в настоящем документе.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме для производства лекарственного средства для лечения любого из патологических состояний, упомянутых в настоящем документе.

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их энантиомеру, диастереомеру, сольвату или фармацевтически приемлемой солевой форме, которые можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или профилактики любого из заболеваний, упомянутых в настоящем документе.

С точки зрения полезности соединений формулы (I) или их энантиомера, диастереомера, сольвата или фармацевтически приемлемой солевой формы предложен способ лечения теплокровных животных, включая людей, страдающих от любых из упомянутых в настоящем документе заболеваний, или способ профилактики упомянутых в настоящем документе заболеваний у теплокровных животных, включая людей.

ОБЩИЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА

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

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

ACN ацетонитрил

AcOH уксусная кислота

WINAP 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин

Woc *трет*-бутил карбамат

BuLi бутиллитий

Cbz бензилкарбамат

ДХМ дихлорметан

DMA диметилацетамид

DMЭ диметиловый эфир этиленгликоля

DMФА диметилформаид

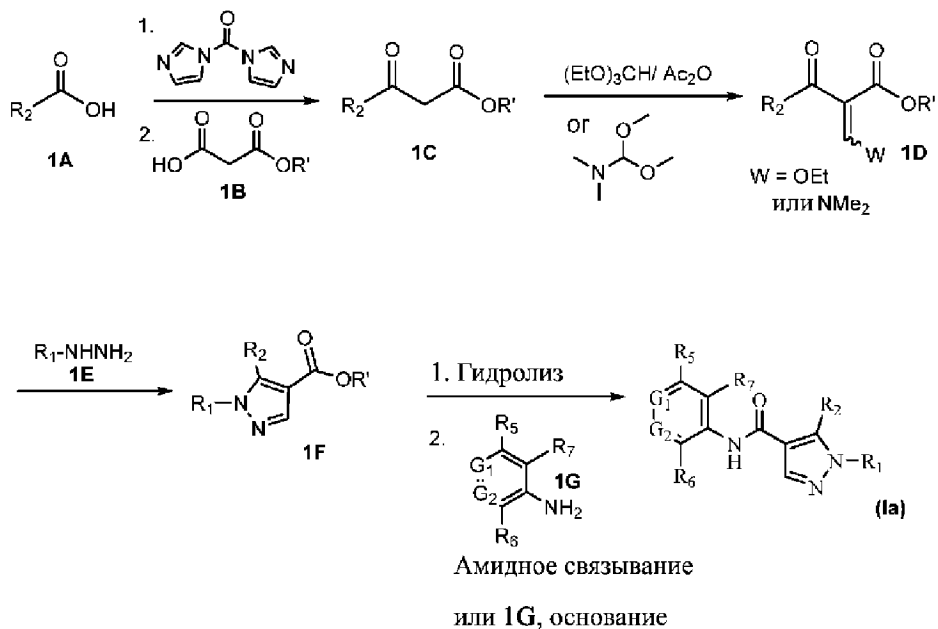
DMSO диметилсульфоксид
ЭА этилацетат
Et этил
Et₂O диэтиловый эфир
EtOAc этилацетат
EtOH этиловый спирт
FCC колоночная флэш-хроматография
ч час (-ы)
HATU O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HCHO формальдегид
HCl хлористоводородная кислота
ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография
KCN цианид калия
ЖХМС жидкостная хроматография высокого давления с масс-спектрометрией
LDA диизопропиламид лития
LiOH гидроксид лития
Me метил
MeCN ацетонитрил
MeOH метиловый спирт
мг миллиграмм
мин минута
NaCN цианид натрия
NaOH гидроксид натрия
NaOtBu натрий трет-бутоксид
NH₄Cl хлорид аммония
Pd/C палладий на активированном угле
Pd₂(dba)₃ трис(дибензилиденацетон)дипалладий
Pd(dppf)Cl₂ [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий
Pd(OAc)₂ диацетат палладия
Pd(PPh₃)₄ тетраakis(трифенилфосфин)палладий
PPh₃ трифенилфосфин
p-TsOH пара-толуолсульфоновая кислота
кт или КТ комнатная температура
TBAF фторид тетрабутиламмония
TMSI йодтриметилсилан
t-Bu трет-бутил
ТФУ трифторуксусная кислота
ТФУА трифторуксусный ангидрид
ТГФ тетрагидрофуран
ТСХ тонкослойная хроматография

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

XPhos 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

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

Схема 1

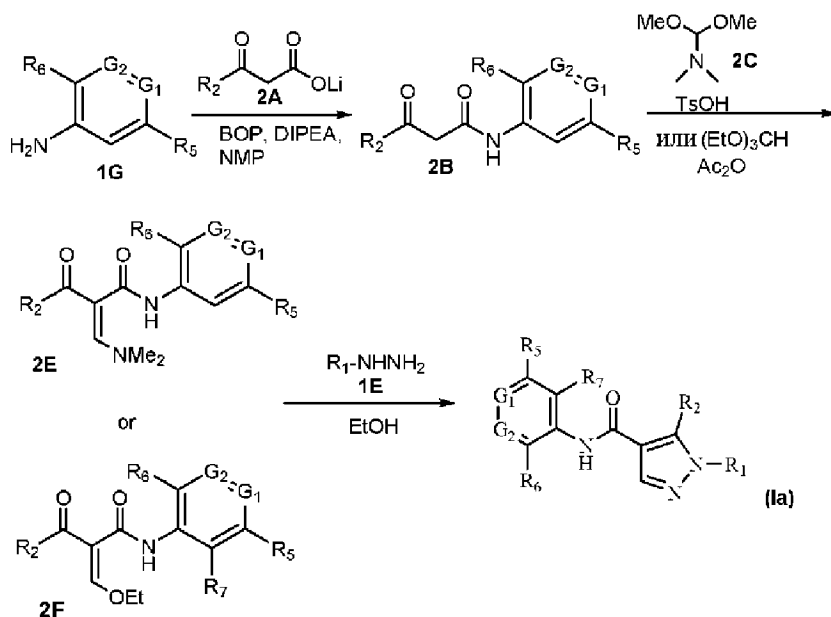


Карбоновую кислоту формулы (**1A**) можно обрабатывать карбонилдиимидазолом с последующим добавлением сложного моноэфира малоновой кислоты формулы (**1B**), где R' представляет собой C₁₋₄ алкил, и основанием, таким как хлорид изопропилмагния, с получением сложного кетозэфира формулы (**1C**). Конденсация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

В альтернативном варианте осуществления сложный эфир пиразола формулы (**1F**) можно напрямую превращать в соединение формулы (**I**) посредством обработки соединением формулы (**1G**) и основанием, таким как *трет*-бутоксид калия.

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

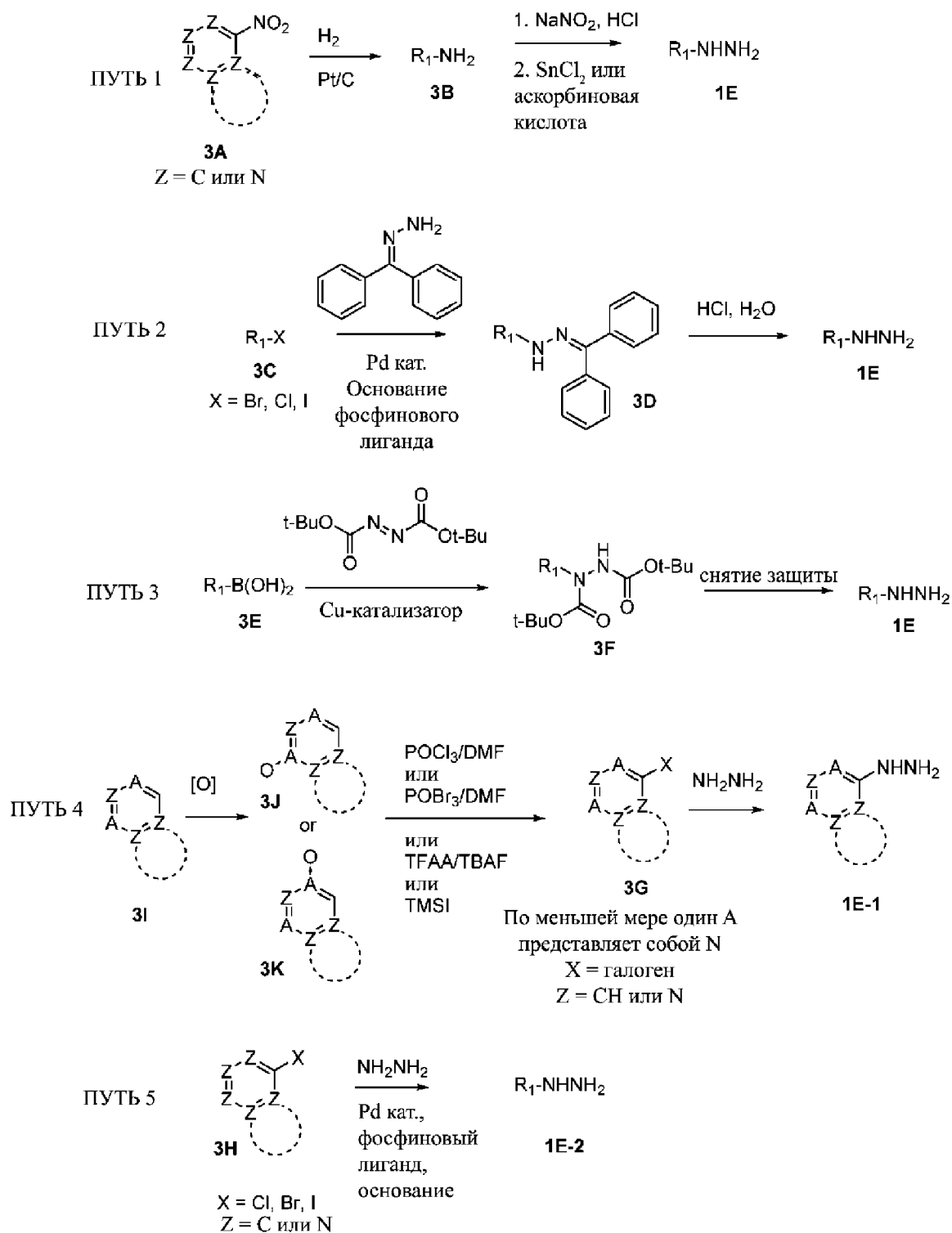
Схема 2



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

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

Схема 3



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

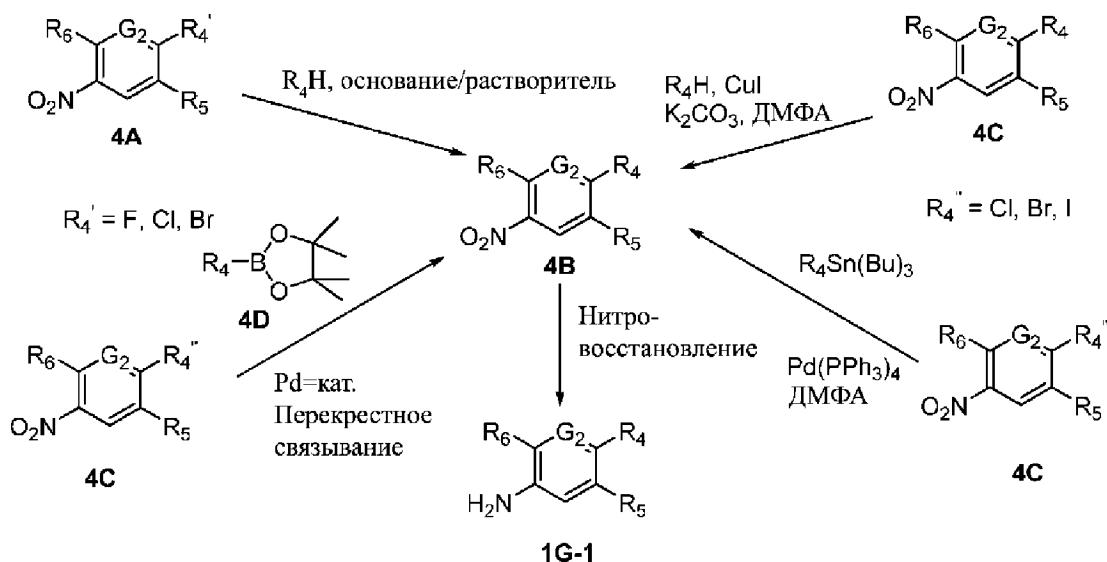
R_1 -замещенные хлориды, бромиды и йодиды можно подвергать катализируемому

палладием связыванию Бухвальда - Хартвига с гидразином бензофенона в присутствии лиганда, такого как ксантофос, и основания, такого как *трет*-бутоксид натрия, с образованием гидразина формулы (3D). Кислотный гидролиз позволяет получать гидразин формулы (1E) (путь номер два).

R₁-замещенные бороновые кислоты могут также выступать в качестве предшественников соединений формулы (1E) в пути синтеза, представленном как путь номер три. Бороновую кислоту формулы (3E) можно подвергать катализируемому Cu²⁺ (например, Cu(OAc)₂, TEA в CH₂Cl₂) присоединению к ди-*трет*-бутилазодикарбоксилату с получением промежуточного соединения формулы (3F), с которой защитные группы можно снимать в кислой среде с получением соединения формулы (1E). Гетероарилгидразины формулы (1E-1), имеющие атом азота в *орто*- или *пара*- положении относительно гидразиновой функциональной группы, могут быть получены посредством прямого замещения галогена гидразином или гидразин-гидратом. Отсутствующие в продаже (гетеро)галогенарены формулы (3G) можно получать из соответствующих (гетеро)аренов (3I) с использованием окислителя, такого как mCPBA, с образованием N-оксида (3J) (или (3K)), который можно впоследствии преобразовывать в (гетеро)галогенарен 3G посредством обработки POCl₃ и ДМФА, POBr₃/ДМФА, TФАУ/ТВАФ или TMSI (путь номер четыре). В альтернативном варианте осуществления галогенирование (гетеро)арены формулы (3H) можно подвергать катализируемому палладием перекрестному связыванию с гидразином для прямого получения промежуточного соединения (1E-2) (путь номер пять).

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

Схема 4



Соединение (B-1) может вступать в реакцию с соединением формулы R₄H в присутствии основания, такого как C₂CO₃, в растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения формулы (4B). В альтернативном варианте осуществления соединение формулы (4C) можно обрабатывать реагентом для перекрестного связывания,

таким как борный реагент формулы (4D) или оловянный реагент формулы $R_4Sn(Bu)_3$; в присутствии палладиевого катализатора, включая, без ограничений, $Pd(dppf)Cl_2$ или $Pd(PPh_3)_4$; в подходящем растворителе или системе растворителей, таких как ДМФА, диоксан/вода и т. п.; с получением соединения формулы (4B). Другой подходящий путь включает реакцию соединения формулы (4C) с соединением формулы R_4N в присутствии связывающего реагента формулы CuI с основанием, таким как C_2CO_3 , и в растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения формулы (4B). Соединение формулы (4B) можно восстанавливать до соединения формулы (1G-1) с использованием восстанавливающего реагента, такого как Zn или Fe , в присутствии NH_4Cl , в растворителе, таком как $MeOH$.

Схема 5 иллюстрирует получение некоторых соединений формулы (I), причем R_6 не является водородом.

Схема 5

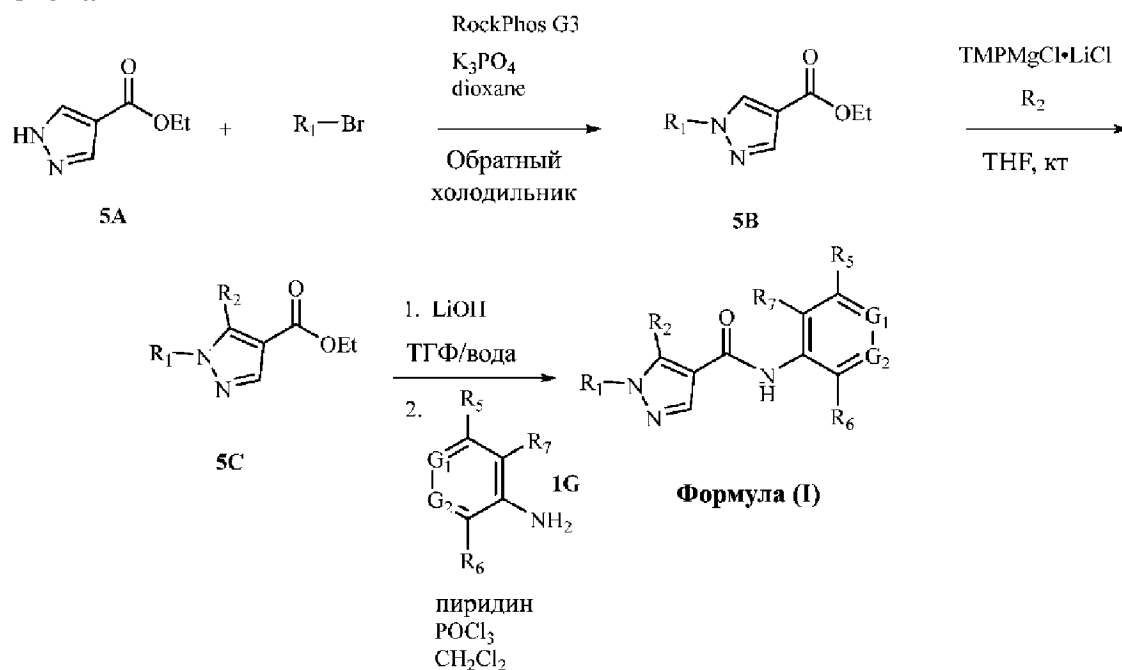
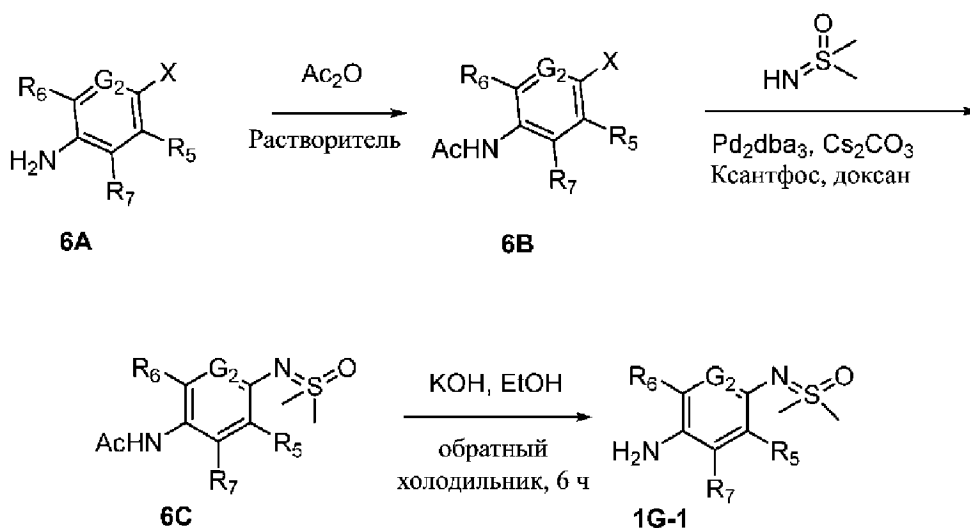


Схема 6 иллюстрирует синтез промежуточного соединения (1G-1), где G_1 представляет собой $C(R_4)$ и $R_4 = (CH_3)_2SONH$, X представляет собой Cl, Br, I .

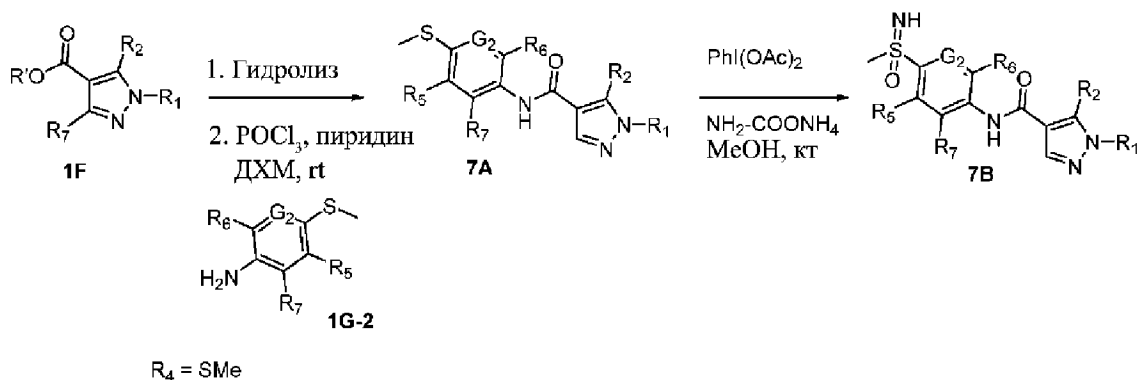
Схема 6



Анилин (**6A**) можно ввести в реакцию с уксусным ангидридом при 100°C или при комнатной температуре в присутствии растворителя, такого как ДХМ, с получением соединения **6B**. Соединение **6B** можно ввести в катализируемую палладием реакцию сочетания Бухвальда-Хартвига с S, S-диметилсульфоксимином в присутствии лиганда, такого как 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, и основания, такого как Cs₂CO₃, в подходящем растворителе, таком как диоксан, с образованием соединения **6C**. С соединения **6C** можно снять защиту с получением соединения **1G-1** в присутствии основания, такого как KOH, в приемлемом растворителе, таком как EtOH.

Схема 7 иллюстрирует синтез формулы **7B**, где R₄ представляет собой S(=NH)(O)Me

Схема 7



Гидролиз соединения **1F** можно выполнять посредством обработки водным раствором гидроксида натрия в присутствии соразстворителя-спирта с образованием соответствующего промежуточного соединения карбоновой кислоты, которую можно затем преобразовывать в соединение **7A** путем амидного сочетания с соединением формулы (**1G-2**). Амидное сочетание можно проводить, например, в присутствии оксихлорида фосфора в пиридине с получением хлорида соответствующей кислоты с последующей обработкой соединением формулы (**1G-2**) в присутствии основания, такого как пиридин. Соединение **7A** можно ввести в реакцию с карбаматом аммония в

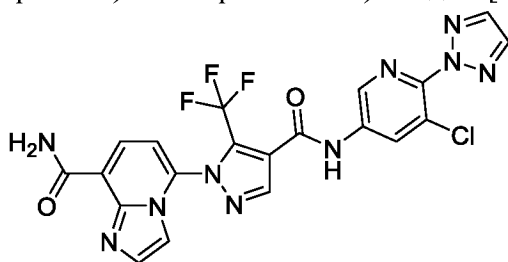
присутствии окислителя, такого как $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, в подходящем растворителе, таком как MeOH , с получением соединения **7В**.

Конкретные примеры

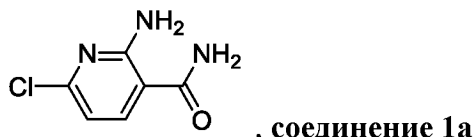
В следующих примерах некоторые продукты синтеза перечислены как выделенные в виде остатка. Специалисту в данной области будет понятно, что термин «остаток» не ограничивает физическое состояние, в котором выделен продукт, и может включать, например, твердое вещество, масло, пену, смолу, сироп и т. п.

Пример 1

5-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид, **соединение 1**

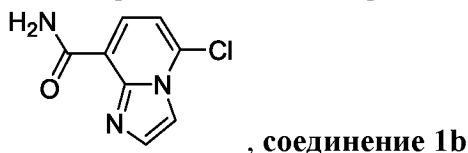


А. 2-амино-6-хлорникотинамид, **соединение 1а**

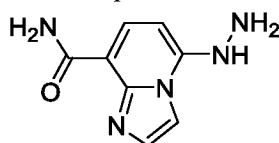


Na_2CO_3 (1,65 г, 4,35 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-6-хлорникотиновой кислоты (500 мг, 2,90 ммоль), гидрохлорида аммония (155 мг, 2,90 ммоль) и DIEA (1,87 г, 14,49 ммоль) в метилхлориде (8 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/ этилацетат 1:0 - этилацетат). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (450 мг, 90,5%).

В. 5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид, **соединение 1b**

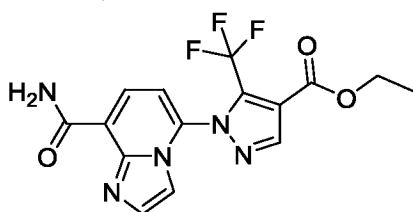


2-Бром-1,1-диэтоксиэтан (1,03 г, 5,25 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-6-хлорникотинамида (540 мг, 2,62 ммоль) в NH_4Br (2 мл) и этаноле (20 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. В смесь добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью безводного MgSO_4 , а затем фильтровали. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (выход 460 мг, 89,7%).

С. 5-гидразинилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид, **соединение 1с**, **соединение 1с**

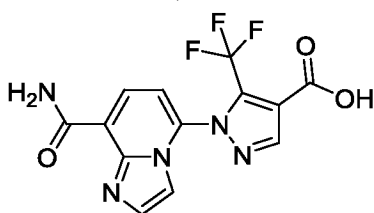
Гидразин (672 мг, 20,96 ммоль) добавляли к раствору 5-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид (410 мг, 2,10 ммоль) в этаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Е. этил-1-(8-карбамоилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, **соединение 1d**

, **соединение 1d**

Этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (1,51 г, 6,28 ммоль) добавляли к раствору 5-гидразинилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид (600 мг, 3,14 ммоль) в этаноле (20 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир - этилацетат). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (180 мг, 14%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 368,0.

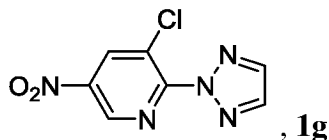
Ф. 1-(8-карбамоилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, **соединение 1e**

, **соединение 1e**

Гидроксид лития (9,78 мг, 0,41 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(8-карбамоилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ/вода (4 мл, 1:1). Смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 72 часов. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, при этом к смеси добавляли воду (10 мл). Смесь доводили до кислотного состояния (рН 5) путем добавления 1М соляной кислоты и экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали

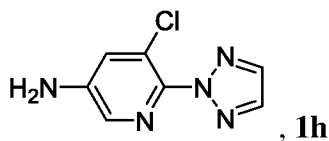
солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла коричневого цвета (90 мг, 69,6%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 340,0

Г. 3-Хлор-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин, **1g**



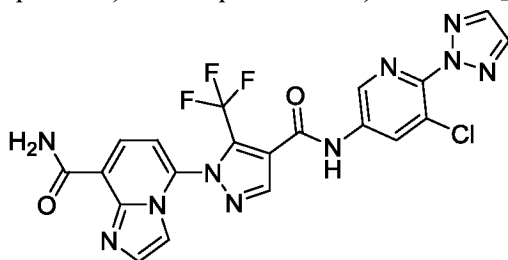
Смесь 2,3-дихлор-5-нитропиридин (50 г, 259,08 ммоль), 1H-1,2,3-триазол (19,683 г, 284,99 ммоль), карбоната калия (46,549 г, 336,81 ммоль) и CH_3CN (200 мл) нагревали до 40 °С и перемешивали в течение ночи. Добавляли этилацетат (500 мл). Смесь промывали водой (500 мл x 2) и солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого остатка под пониженным давлением. Остаток растирали с ДХМ (100 мл), фильтровали и собирали твердое вещество с получением соединения **1g** (40 г, 68%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 225,9. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч/млн 9,40 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,15 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,33 (с, 2H).

Н. 5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, **1h**



3-Хлор-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин (20 г, 88,656 ммоль), $MeOH$ (500 мл) и Pt/C (2 г, 5%, 0,513 ммоль) добавляли в 1000 мл бутылку для гидрогенизации. Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 (30 фунтов на кв. дюйм) при 25 °С в течение 20 ч. Суспензию фильтровали через слой диатомитовой земли и остаток на фильтре промывали с помощью этилацетата (100 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (0-50% (об./об.) CH_3CN и вода с 0,05% NH_3), с последующей лиофилизацией досуха с получением соединения **1h** (10,4 г, 60%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 196,1; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч/млн 8,05 (с, 2H), 7,83 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,19 (с, 2H).

I. 5-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)имидазо-[1,2-a]пиридин-8-карбоксамид, **соединение 1**

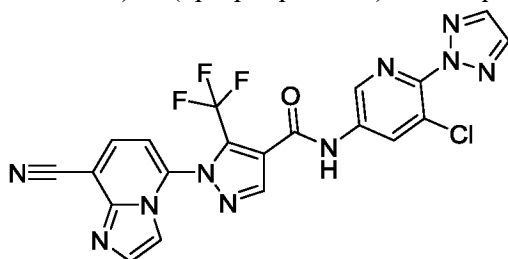


POCl_3 (29,08 мг, 0,19 ммоль) добавляли к смеси 1-(8-карбамоилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (90 мг, 0,19 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (44,51 мг, 0,23 ммоль) и пиридина (30,0 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором. Органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией: Колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; условия: А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.); В: MeCN в начале: А (85%) и В (15%); в конце: А (55%) и В (45%). Время градиентного элюирования (мин) 12; 100%В, время удержания (мин) 2,2; Скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением продукта (30 мг, 30,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,61-7,67 (2 Н, м), 7,88 (1 Н, д, J=1,25 Гц), 8,21 (2 Н, с), 8,23 (1 Н, с), 8,27 (1 Н, уш.с), 8,69 (1 Н, д, J=2,26 Гц), 8,76 (1 Н, с), 8,86 (1 Н, д, J=2,01 Hz), 9,43 (1 Н, уш.с), 11,32 (1 Н, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 517,1

Следуя методикам, описанным в примере 1 выше, и выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки, и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения (2-7).

Пример 2

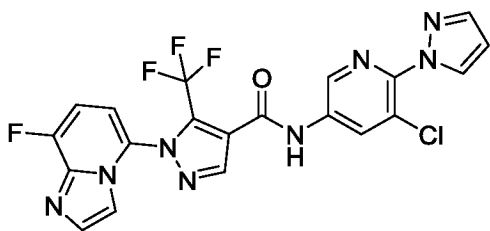
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 2**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,70 (1 Н, д, J=7,53 Гц), 7,74 (1 Н, д, J=1,00 Гц), 7,92 (1 Н, с), 8,20 (2 Н, с), 8,29 (1 Н, д, J=7,53 Гц), 8,68 (1 Н, д, J=2,26 Гц), 8,78 (1 Н, с), 8,86 (1 Н, д, J=2,26 Гц), 11,32 (1 Н, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 499,1

Пример 3

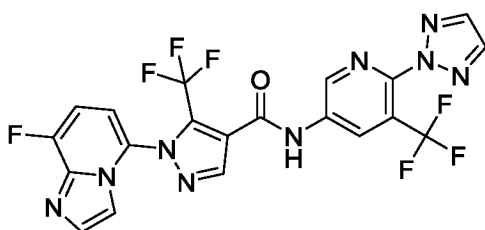
N-(5-хлор-6-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 3**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 6,50-6,61 (м, 1 H), 7,42-7,52 (м, 2 H), 7,53-7,56 (м, 1 H), 7,80 (дд, $J=9,0, 1,0$ Гц, 2 H), 8,25 (д, $J=2,4$ Гц, 1 H), 8,58 (д, $J=2,2$ Гц, 1 H), 8,70 (с, 1 H), 8,78 (д, $J=2,2$ Гц, 1 H), 10,78 (дт, $J=9,8, 1,8$ Гц, 1 H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 490,9

Пример 4

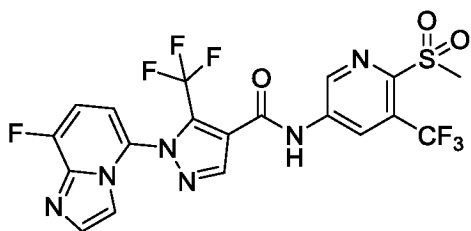
N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 4**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7,41-7,47 (1 H, м), 7,48-7,52 (1 H, м), 7,54 (1 H, д, $J=2,20$ Гц), 7,77 (1 H, с), 8,20 (2 H, с), 8,72 (1 H, с), 8,88 (1 H, д, $J=2,20$ Гц), 9,17 (1 H, д, $J=1,96$ Гц), 11,40 (1 H, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 526,1

Пример 5

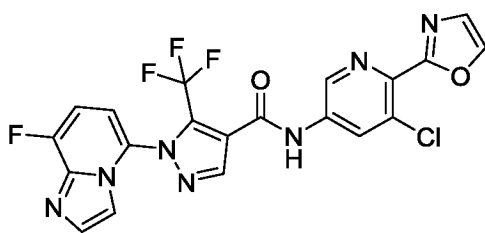
1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-(6-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 5**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,47 (3 H, с), 7,43-7,49 (1 H, м), 7,50-7,54 (1 H, м), 7,54-7,57 (1 H, м), 7,79 (1 H, д, $J=1,25$ Гц), 8,71 (1 H, с), 8,83 (1 H, д, $J=2,01$ Гц), 9,24 (1 H, д, $J=2,01$ Гц), 11,49 (1 H, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 537,1

Пример 6

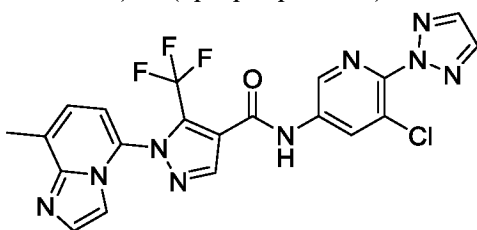
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 6**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,41-7,56 (м, 4 Н), 7,78 (с, 1 Н), 8,34 (с, 1 Н), 8,56 (д, J=1,7 Гц, 1 Н), 8,70 (с, 1 Н), 8,94 (д, J=1,7 Гц 1 Н), 11,24 (уш.с, 1 Н). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 492,1

Пример 7

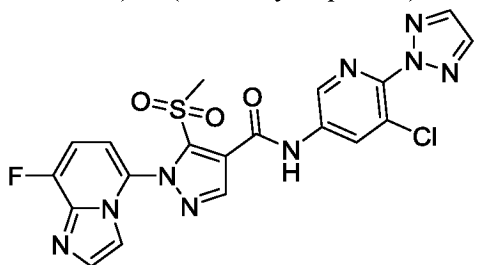
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 7**



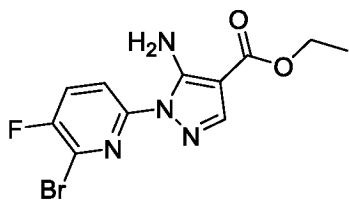
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,59 (3 Н, с), 7,30 (2 Н, д, J=3,67 Гц), 7,32 (1 Н, с), 7,66 (1 Н, с), 8,16 (2 Н, с), 8,64 (1 Н, д, J=2,20 Гц), 8,66 (1 Н, с), 8,82 (1 Н, д, J=2,20 Гц), 11,30 (1 Н, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 488,1

Пример 8

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 8**



А. этил 5-амино-1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, **соединение 8а**

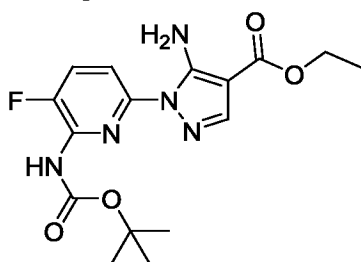


, **соединение 8а**

Раствор, состоящий из 2-бром-3-фтор-6-гидразинилпиридина (3,8 г, 18,45 ммоль) и этил-2-циано-3-этоксиакрилата (4,68 г, 27,67 ммоль) в этаноле (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-

хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 30/70). Собирали элюент и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,7 г, 25,3%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,14-1,24 (м, 3 H), 4,10 (q, $J=7,09$ Гц, 2 H), 6,53-6,72 (м, 1 H), 7,58-7,74 (м, 1 H), 7,77-8,04 (м, 1 H), 9,27-9,56 (м, 1 H), 10,11-10,43 (м, 1 H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 331,0

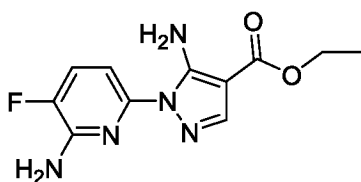
В. этил 5-амино-1-(6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, **соединение 8b**



, **соединение 8b**

Диацетат палладия (122,8 мг, 0,55 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (158,2 мг, 0,27 ммоль) добавляли к раствору этил 5-амино-1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (0,90 г, 2,74 ммоль), трет-бутил карбамата (384,4 мг, 3,28 ммоль) и карбоната цезия (1782 мг, 5,47 ммоль) в диоксане (10 мл) при барботировании N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 30/70). Собирали элюент и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (0,6 г, 60% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ м.д. 1,28-1,38 (м, 3 H), 1,53 (с, 9 H), 4,19-4,30 (м, 2 H), 4,39 (уш.с, 1 H), 7,15 (уш.с, 1 H), 7,24 (с, 1 H), 7,46 (с, 1 H), 7,47 (д, $J=4,65$ Гц, 1 H), 7,72 (с, 1 H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 336,2

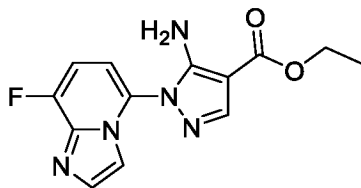
С. этил 5-амино-1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, **соединение 8c**



, **соединение 8c**

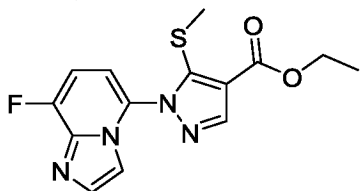
Этил 5-амино-1-(6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (600 мг, 1,43 ммоль) и HCl в MeOH (15 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха с получением указанного в названии продукта в виде смолы оранжевого цвета (450 мг, 86,4%), которую применяли на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 266,1

Д. этил 5-амино-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат,

соединение 8d**, соединение 8d**

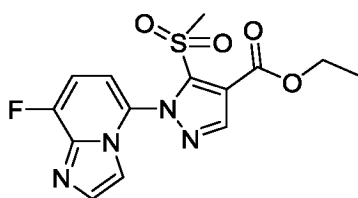
Этил 5-амино-1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (450 мг, 1,70 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) в атмосфере N₂. К суспензии добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (668,7 мг, 3,39 ммоль), а затем HBr (1 мл). Полученную смесь впоследствии нагревали в сосуде с обратным холодильником в течение 18 ч и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли под пониженным давлением. К смеси добавляли 10%-ый водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в названии продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества светло-зеленого цвета (190 мг, 38,7% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 290,1

Е. этил-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилтио)-1H-пиразол-4-карбоксилат, **соединение 8e**

**, соединение 8e**

изопентилнитрит (178,2 мг, 1,52 ммоль) добавляли по каплям к раствору этил 5-амино-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (220 мг, 0,76 ммоль) и 1,2-диметилдисульфана (143,3 мг, 1,52 ммоль) в хлороформе (10 мл) в атмосфере N₂ при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 36 ч. В смесь вливали воду (40 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (50 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат=100 : 0-50 : 50) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (160 мг, 60,8% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 321,2

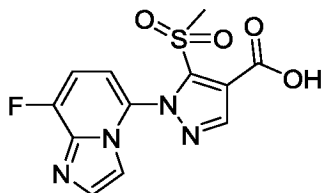
Ф. этил-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, **соединение 8f**



, соединение 8f

К раствору этил 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилтио)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (220 мг, 0,64 ммоль) в метилендихлориде (20 мл) добавляли m-CPBA (331 мг, 1,92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором бисульфита натрия (20 мл x 3) для разрушения избыточного окислителя. Смесь затем дважды промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и соевым раствором (30 мл). Объединенный органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100 : 0-50 : 50) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (80 мг, 35,6% выход). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 1,29 (т, $J=7,09$ Гц, 3 H), 3,59 (с, 3 H), 4,30 (д, $J=7,09$ Гц, 2 H), 7,43-7,57 (м, 1 H), 8,03 (т, $J=9,05$ Гц, 1 H), 8,27 (с, 1 H), 8,85-9,25 (м, 1 H), 11,06 (уш.с, 1 H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 353,1

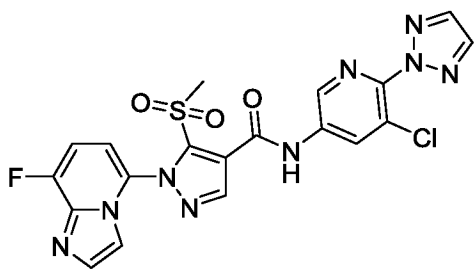
Ф. 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилсульфонил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, **соединение 8g**



, соединение 8g

Этил 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилсульфонил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (80 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (95,3 мг, 2,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. К смеси добавили EtOAc (20 мл) и довели pH смеси до 1 путем добавления 3М HCl. Смесь затем экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл x 3). Органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (60 мг, 81,5% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 325,1

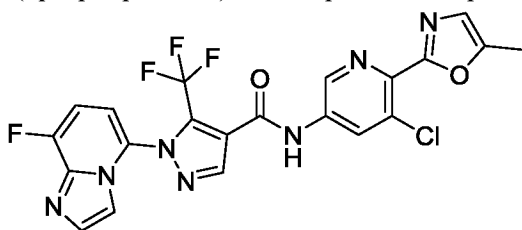
Н. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилсульфонил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 8**



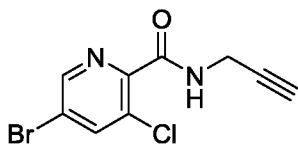
POCl_3 (113,5 мг, 0,74 ммоль) добавляли по капле к раствору 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилсульфонил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,19 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (43,4 мг, 0,22 ммоль) и пиридина (87,8 мг, 1,11 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. рН смеси доводили до 9-10, используя насыщ. NaHCO_3 . Добавляли воду (30 мл) и экстрагировали смесь с использованием дихлорметана (30 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной колоночной высокоэффективной жидкостной хроматографией: Boston Prime C18 150*30 мм 5 мкм. условия: А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.); В: CH_3CN ; в начале: А (69%) и В (31%), в конце: А. (39%) и В (61%). Время градиентного элюирования (мин) 8; 100% В, время удержания (мин) 2; Скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель при пониженном давлении, затем лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (13,0 мг, 13,9% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 3,59 (с, 3 Н), 7,35-7,44 (м, 2 Н), 7,51 (дд, $J=8,07, 3,91$ Гц, 1 Н), 7,71 (д, $J=0,98$ Гц, 1 Н), 8,17 (с, 2 Н), 8,61-8,69 (м, 2 Н), 8,81 (д, $J=2,20$ Гц, 1 Н). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[\text{M}+1]^+$ 502,1

Пример 9

Н-(5-хлор-6-(5-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 9**



А. 5-Бром-3-хлор-N-(проп-2-ин-1-ил)пиколинамид, **соединение 9а**

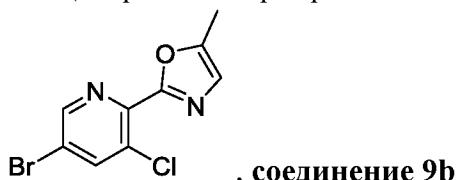


, **соединение 9а**

Смесь 5-бром-3-хлорпиколиновой кислоты (500 мг, 2,12 ммоль), НОВТ (143 мг, 2,54 ммоль), DECI (405 мг, 1,06 ммоль) и TEA (428 мг, 4,23 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Проп-2-ин-1-амин (140 мг, 2,54 ммоль) добавляли к смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в

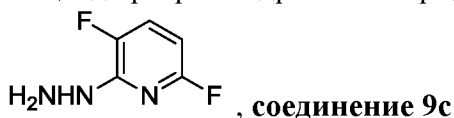
течение 12 ч. К смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 100/50). Собирали элюент и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 27,7% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 274,9

В. 2-(5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-метилоксазол, **соединение 9b**



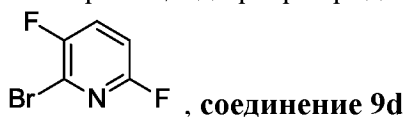
Трифторметансульфоновую кислоту (878 мг, 5,85 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-бром-3-хлор-N-(проп-2-ин-1-ил)пиколинамида (160 мг, 0,59 ммоль) в дихлорметане (3 мл), смесь перемешивали при 90°C в течение 14 ч. К смеси добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали с использованием EtOAc (10 мл x 3). Органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали элюент и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (110 мг, 68,8% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,41 (д, J=1,2 Гц, 3 Н), 7,16 (д, J=1,0 Гц, 1 Н), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 8,80 (д, J=2,0 Гц, 1 Н). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 274,9

С. 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридин, **соединение 9c**



К ледяному раствору 2,3,6-трифторпиридина (4 г, 30,06 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидрат гидразина (3,071 г, 60,12 ммоль). Реакционную смесь подогрели до кт и впоследствии нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем охлаждали до кт, разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток перекристаллизовали из EtOH с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (3 г, выход: 68,8%).

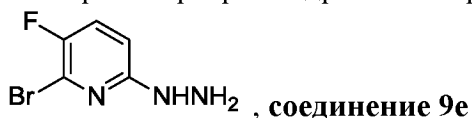
D. 2-бром-3,6-дифторпиридин, **соединение 9d**



Br₂ (2,13 мл, 41,35 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 3,6-

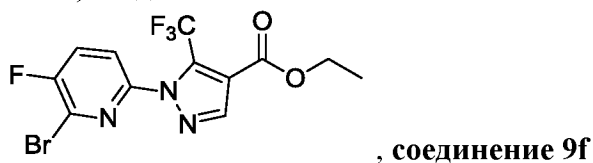
дифтор-2-гидразинилпиридина (3 г, 20,67 ммоль) в CHCl_3 (45 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали при 0°C и добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO_3 (200 мл). Добавляли CH_2Cl_2 (200 мл), органический слой отделяли, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали растворители под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: $\text{EtOAc}=1 : 0 \sim 9 : 1$) с получением продукта в виде желтого масла (1,7 г, выход: 42,4%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 6,92 (тд, $J=3,1, 8,7$ Гц, 1H), 7,55 (тд, $J=6,2, 8,6$ Гц, 1H).

Е. 2-бром-3-фтор-6-гидразинилпиридин, соединение 9e



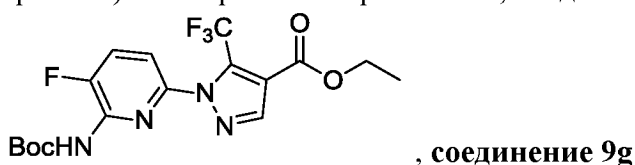
2-Бром-3,6-дифторпиридин (2,7 г, 13,92 ммоль) растворяли в MeCN (50 мл) и добавляли гидразин гидрат (1,422 г, 27,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (2,868 г, выход: 100%).

Г. этил 1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 9f



2-Бром-3-фтор-6-гидразинилпиридин (2,8 г, 13,59 ммоль) растворяли в EtOH (60 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (6,529 г, 27,18 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением соединения в виде твердого вещества желтого цвета (2 г, выход: 38,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,38-1,41 (м, 3H), 4,37-4,41 (м, 2H), 7,63-7,67 (м, 2H), 8,11 (с, 1H).

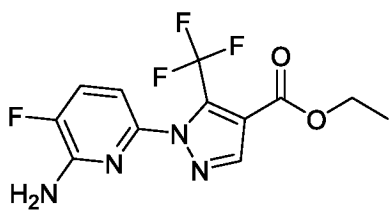
Г. этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 9g



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (58,755 мг, 0,26 ммоль) и Xantphos (151,428 мг, 0,26 ммоль) в диоксане (50 мл) перемешивали при кт в течение 10 мин в азотной атмосфере. Впоследствии добавляли этил 1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-

карбоксилат (2 г, 5,23 ммоль), C_2CO_3 (5,116 г, 15,70 ммоль) и трет-бутил карбамат (0,736 г, 6,28 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь впоследствии оставляли нагреваться при 90 °С в течение ночи и затем охлаждали до кт. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, впоследствии очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (1800 мг, выход: 82,2%).

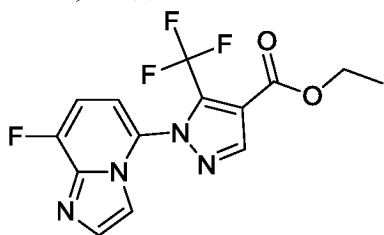
Н. этил 1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 9h



, соединение 9h

Этил 1-(6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (0,9 г, 2,15 ммоль) и HCl/MeOH (18 мл, 4 M) перемешивали при 30 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли насыщенный водный K_2CO_3 (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с получением продукта в виде оранжевого смолистого вещества (650 мг, выход: 94,9%).

I. этил 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 9i

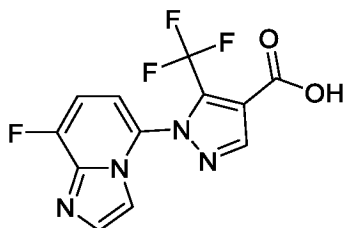


, соединение 9i

Этил 1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (650 мг, 2,043 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) в атмосфере N_2 . К суспензии добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (805,057 мг, 4,085 ммоль), а затем HBr (2 мл, 48% в воде). Полученную смесь впоследствии нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат=10 : 1 ~ 1 : 1). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (320 мг, выход: 45,8%). 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,40 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 4,42 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 6,91 (дд, $J=4,0, 7,9$

Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,0, 9,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,30 (с, 1H).

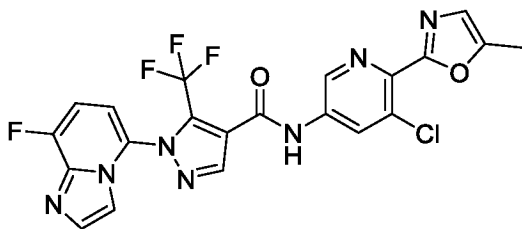
Ж. 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 9j



, соединение 9j

Смесь этил 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (320 мг, 0,935 ммоль) в концентрированной HCl (6,064 мл) перемешивали при 130 °С в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (300 мг, неочищ.).

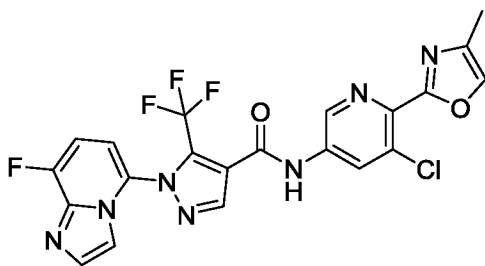
К. N-(5-хлор-6-(5-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 9



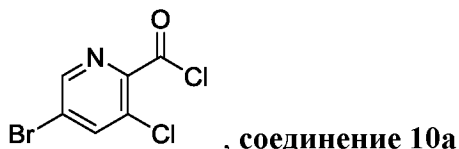
Pd₂(dba)₃ (44 мг, 0,048 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (140 мг, 0,24 ммоль) добавляли к раствору 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (50 мг, 0,16 ммоль), 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-метилоксазола (52 мг, 0,19 ммоль) и карбоната цезия (33 мг, 0,24 ммоль) в толуоле (3 мл). Смесь перемешивали при 80°С в течение 14 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией. Колонка: Xtimate C18 10 мкм 250 мм *50 мм, условие: А: вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃); В: MeCN в начале: А (60%) и В (40%), в конце: (30%) и В (70%). Время градиентного элюирования (мин) 8; 100% В, время удержания (мин) 2; Скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении, впоследствии лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 40,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,42 (д, J=1,2 Гц, 3 H), 7,14 (д, J=1,2 Гц, 1 H), 7,41-7,55 (м, 3 H), 7,79 (д, J=1,2 Гц, 1 H), 8,55 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 8,70 (с, 1 H), 8,92 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 11,20 (уш.с, 1 H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 506,1

Пример 10

N-(5-хлор-6-(4-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 10

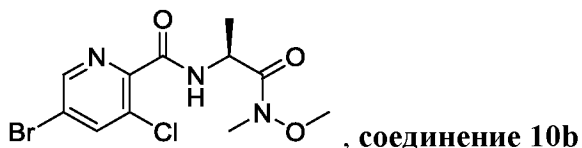


А. 5-Бром-3-хлорпиколиноилхлорид, **соединение 10а**



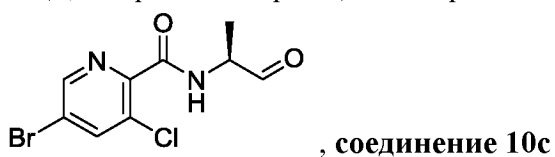
Оксалилдихлорид (3,60 мл, 42,3 ммоль) в ДМФА (0,05 мл) добавляли к раствору 5-бром-3-хлорпиколиновой кислоты (5,0 г, 22,15 ммоль) в дихлорметане при 0 °С. Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (5,5 г, 100% выход).

В. (S)-5-бром-3-хлор-N-(1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиколинамид, **соединение 10b**



5-бром-3-хлорпиколиноилхлорид (200 мг, 0,79 ммоль) добавляли к раствору (S)-2-амино-N-метокси-N-метилпропанамид (132 мг, 0,79 ммоль) и ТЕА (397 мг, 3,92 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К смеси добавляли солевой раствор (30 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат=1 : 0 - петролейный эфир/этилацетат=1 : 1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (180 мг, 65,43% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,28 (3 Н, д, J=7,09 Гц), 3,13 (3 Н, с), 3,77 (3 Н, с), 4,89 (1 Н, уш.т, J=6,97 Гц), 8,43 (1 Н, д, J=1,71 Гц), 8,70 (1 Н, д, J=1,96 Гц), 8,84 (1 Н, уш.д, J=7,58 Гц). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 352,0

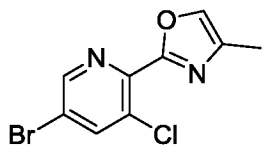
С. (S)-5-Бром-3-хлор-N-(1-оксопропан-2-ил)пиколинамид, **соединение 10с**



(S) -5-Бром-3-хлор-N-(1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиколинамид (2,0 г, 5,71 ммоль) растворяли ТГФ (30 мл) и смесь перемешивали при -78°С в течение 10 мин. К смеси медленно добавляли алюмогидрид лития (238,2 мг, 6,28 ммоль) в ТГФ (30

мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Медленно добавляли воду (0,24 мл), а затем 10% раствор NaOH (0,24 мл) и дополнительное количество воды (0,72 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 1 мин, фильтровали, а органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением масла желтого цвета, которое затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир - петролейный эфир/ этилацетат=1:1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде масла желтого цвета (1,8 мг, 50,8% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 293,0

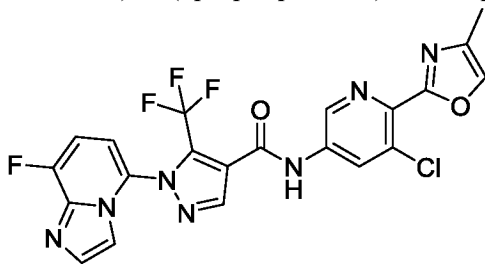
D. 2-(5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-метилоксазол, **соединение 10d**



, **соединение 10d**

(S) -5-Бром-3-хлор-N-(1-оксопропан-2-ил)пиколинамид (1,7 г, 2,74 ммоль) растворяли в метансульфоновой кислоте (30 мл) и добавляли оксид фосфора (V) (1,17 г, 8,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно выливали в воду (200 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества черного цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (110 мг, 14,1% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 275,0

E. N-(5-хлор-6-(4-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 10**

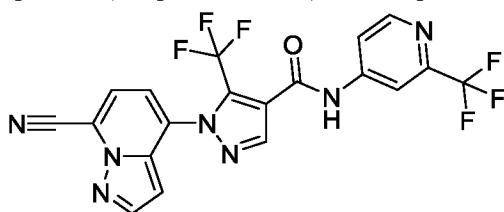


Pd₂(dba)₃ (22 мг, 0,024 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (46,5 мг, 0,080 ммоль) добавляли к раствору 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (138 мг, 0,44 ммоль), 2-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-4-метилоксазола (110 мг, 0,40 ммоль) и карбоната цезия (197 мг, 0,60 ммоль) в толуоле (5 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 14 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтраты

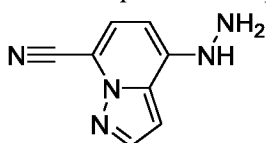
концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией. Колонка: Xtimate C18 10 мкм 250 мм *50 мм, условие: А: вода (0,04% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃); В: MeCN. в начале: А (60%) и В (40%), в конце: (30%) и В (70%). Время градиентного элюирования (мин) 8,5; 100% В, время удержания (мин) 2; Скорость потока (мл/мин) 30. Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении, лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (60 мг, 29,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,18 (3 H, с), 7,39-7,43 (1 H, м), 7,44-7,48 (1 H, м), 7,50 (1 H, д, J=2,93 Гц), 7,75 (1 H, с), 8,00 (1 H, с), 8,51 (1 H, д, J=1,96 Гц), 8,66 (1 H, с), 8,90 (1 H, д, J=1,96 Гц), 11,17 (1 H, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 506,0

Пример 11

1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 11**



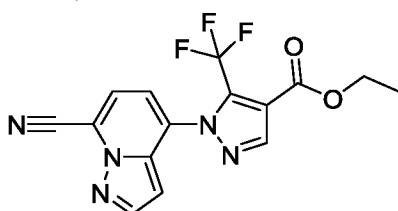
А. 4-Гидразинилпиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбонитрил, **соединение 11а**



, **соединение 11а**

Гидразин (812 мг, 25,3 ммоль) добавляли к раствору 4-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбонитрила (150 мг, 0,85 ммоль) в ацетонитриле (7,5 мл). Смесь перемешивали при 90°С в течение 6 ч. К смеси добавляли EtOH (30 мл x 2). Растворители концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла желтого цвета (160 мг), который непосредственно использовали на следующей стадии.

В. Этил 1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, **соединение 11b**

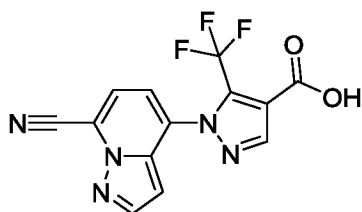


, **соединение 11b**

Этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (222 мг, 0,92 ммоль) добавляли к раствору 4-гидразинилпиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбонитрила (160 мг, 0,92 ммоль) в этаноле (10 мл). Смесь перемешивали при 80°С в течение 2 ч. Растворитель

концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат=1 : 0 - петролейный эфир/этилацетат=2 : 1). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (320 мг). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 350,0

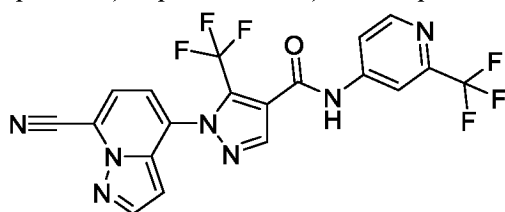
C. 1-(7-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, **соединение 11c**



, **соединение 11c**

Гидроксид лития (30,9 мг, 1,29 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(7-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (300 мг, 0,86 ммоль) в смеси ТГФ/вода (1 : 1, 2,5 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли к смеси воду (20 мл). рН смеси доводили до 5 добавлением 1М соляной кислоты и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 1-(7-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты и 1-(7-карбамоилпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты. Затем смесь обрабатывали пиридином (80,8 мг, 1,02 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусным ангидридом (103 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (5 мл) при кт в течение 1 ч. рН смеси доводили до 5 добавлением 1 М соляной кислоты, затем экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (300 мг), который непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 322,0

D. 1-(7-Цианопиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 11**

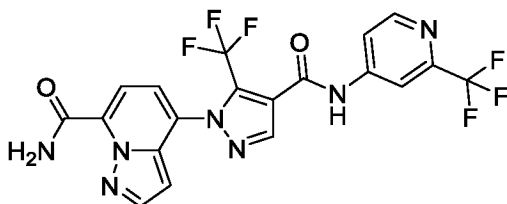


POCl₃ (0,13 мл, 1,68 ммоль) добавляли к смеси 1-(7-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 0,69 ммоль, 2-

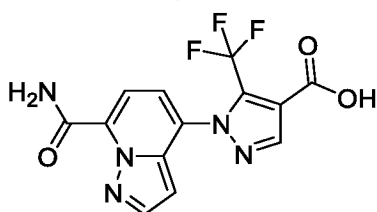
(трифторметил)пиридин-4-амин (111,6 мг, 0,69 ммоль) и пиридина (0,28 мл, 3,44 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO_3 (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией: Колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; Условия: А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.); В: MeCN в начале: (50%) и В (50%). в конце: (20%) и В (80%). Время градиентного элюирования (мин) 10; 100%В, время удержания (мин) 2,2; Скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции, концентрировали органический растворитель при пониженном давлении, впоследствии остаток лиофилизировали досуха с получением продукта (172 мг, 52,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,69 (1 H, д, J=2,51 Гц), 7,79 (1 H, д, J=7,78 Гц), 7,98 (1 H, дд, J=5,52, 1,76 Гц), 8,06 (1 H, д, J=7,78 Гц), 8,24 (1 H, д, J=1,76 Гц), 8,36 (1 H, д, J=2,26 Гц), 8,63 (1 H, с), 8,72 (1 H, д, J=5,52 Гц), 11,28 (1 H, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 465,9

Пример 12

4-(5-(трифторметил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-7-карбоксамид, **соединение 12**



А. 1-(7-карбамоилпиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, **соединение 12а**

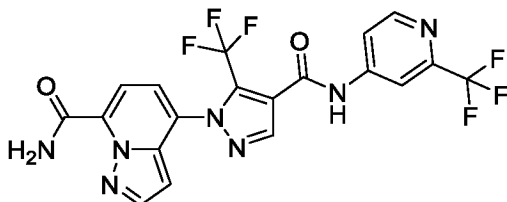


, **соединение 12а**

Гидроксид лития (60,0 мг, 2,50 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(7-цианопиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (500 мг, 1,25 ммоль) в смеси ТГФ/вода (92 : 1, 6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К смеси добавляли воду (20 мл). рН смеси доводили до 5 добавлением 1М соляной кислоты и затем экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла коричневого цвета, которое очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии; Колонка: Agela ASB

150*25 мм*5 мкм. условия: А: вода(0,05% HCl), В: MeCN, в начале: А (75%) и В (25%), в конце: А (45%) и В (55%). Время градиентного элюирования (мин) 8; 100% В, время удержания (мин) 0; Скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции, концентрировали органический растворитель при пониженном давлении и полученный остаток лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (170 мг, 40,2% выход). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 339,9

В. 4-(5-(трифторметил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид, **соединение 12**

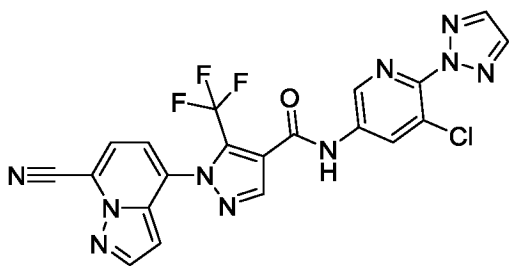


POCl₃ (0,13 мл, 1,68 ммоль) добавляли к смеси 1-(7-карбамоилпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (80 мг, 0,23 ммоль), 2-(трифторметил)пиридин-4-амина (38,2 мг, 0,23 ммоль) и пиридина (38,3 мг, 0,47 ммоль) в ДХМ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO₃ (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией: Колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм*10 мкм; Условия: А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.); В: MeCN в начале: А (85%) и В (15%); в конце: А (55%) и В (45%). Время градиентного элюирования (мин) 12; 100%В, время удержания (мин) 2,2; Скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции, концентрировали органический растворитель при пониженном давлении и лиофилизировали досуха с получением продукта (44 мг, 38,6%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,57 (1 Н, д, J=2,45 Гц), 7,71-7,76 (1 Н, м), 7,78-7,83 (1 Н, м), 7,96 (1 Н, дд, J=5,38, 1,71 Гц), 8,22 (1 Н, д, J=1,71 Гц), 8,31 (1 Н, д, J=2,45 Гц), 8,55 (1 Н, уш.с), 8,58 (1 Н, с), 8,70 (1 Н, д, J=5,38 Гц), 9,48 (1 Н, уш.с), 11,27 (1 Н, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 483,9

Следуя методикам, описанным в примере 12 выше, и выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки, и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения (13-16).

Пример 13

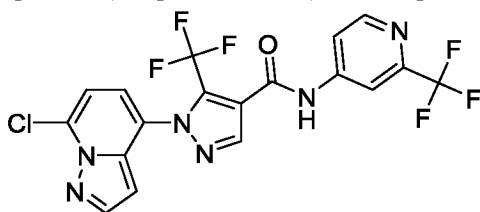
Н-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 13**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 6,67 (1 H, д, $J=2,45$ Гц), 7,76 (1 H, д, $J=7,58$ Гц), 8,03 (1 H, д, $J=7,83$ Гц), 8,16 (2 H, с), 8,33 (1 H, д, $J=2,20$ Гц), 8,56-8,67 (2 H, м), 8,81 (1 H, д, $J=2,20$ Гц), 11,20 (1 H, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 499,0

Пример 14

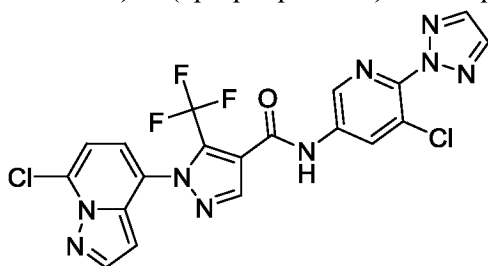
1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, **соединение 14**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 6,53 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 7,43 (д, $J=7,83$ Гц, 1 H), 7,65 (д, $J=7,83$ Гц, 1 H), 7,94 (дд, $J=5,62$, 1,71 Гц, 1 H), 8,20 (д, $J=1,96$ Гц, 1 H), 8,26 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,54 (с, 1 H), 8,68 (д, $J=5,38$ Гц, 1 H), 11,24 (уш.с, 1 H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 475,1

Пример 15

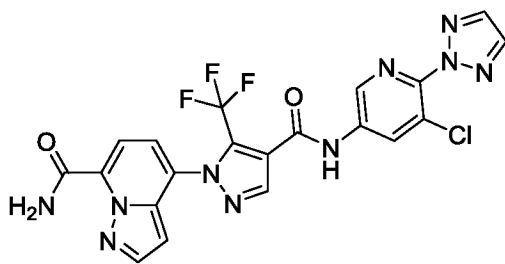
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, **соединение 15**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 6,54 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 7,43 (д, $J=8,07$ Гц, 1 H), 7,66 (д, $J=7,83$ Гц, 1 H), 8,16 (с, 2 H), 8,26 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,64 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,81 (д, $J=2,45$ Гц, 1 H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 508,1

Пример 16

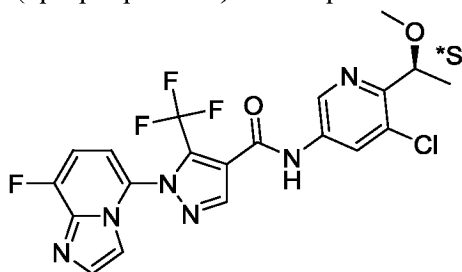
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид, **соединение 16**



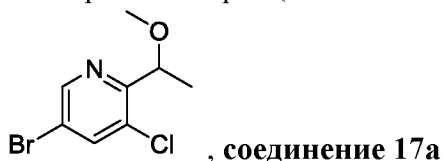
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,58 (1 H, д, J=2,45 Гц), 7,71-7,77 (1 H, м), 7,78-7,85 (1 H, м), 8,18 (2 H, с), 8,31 (1 H, д, J=2,45 Гц), 8,56 (1 H, уш.с), 8,60 (1 H, с), 8,66 (1 H, д, J=1,96 Гц), 8,84 (1 H, д, J=2,20 Гц), 9,49 (1 H, уш.с), 11,27 (1 H, уш.с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 517,1

Пример 17

(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 17**

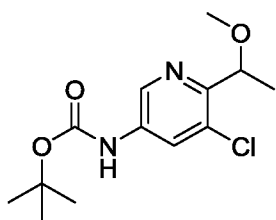


А. 5-бром-3-хлор-2-(1-метоксиэтил)пиридин, **соединение 17а**



К смеси 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)этан-1-ола (8,7 г, 36,8 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли NaH (60%, 2,65 г, 66,2 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем по каплям добавляли CH₃I (26,8 г, 188,8 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщенный NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали смесь с использованием EtOAc (150 мл x 2). Органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 85/15). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г, 61%) в виде масла желтого цвета. ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₉BrClNO - 249, полученное m/z - 250,0 [M+H]⁺

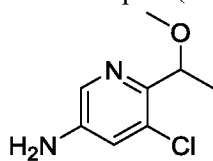
В. *трет*-бутил (5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)карбамат, **соединение 17б**



, соединение 17b

5-Бром-3-хлор-2-(1-метоксиэтил)пиридин (6,1 г, 22,5 ммоль), *tert*-бутил карбамат (3,1 г, 27 ммоль) и Cs₂CO₃ (14,6 г, 45 ммоль) перемешивали в диоксане (130 мл) и смесь продували N₂ в течение 5 мин. Добавляли Pd(OAc)₂ (505 мг, 2,25 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (1,3 г, 2,25 ммоль) и продували смесь N₂ в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,65 г, 44%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₁₃H₁₉ClN₂O₃-286,1; полученное m/z - 287,1 [M+H]⁺

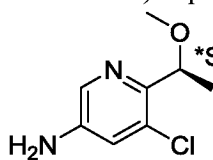
C. 5-Хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-амин, **соединение 17c**



, соединение 17c

Смесь *tert*-бутил (5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)карбамата (3.65 г, 9,92 ммоль) в HCl 4 M в диоксане (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 25/75). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,64 г, 88,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₈H₁₁ClN₂O - 186,1; полученное m/z - 187,1 [M+H]⁺

D. (*S)-5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-амин, **соединение 17c-1** и (*R)-5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-амин, **соединение 17c-2**



, соединение 17c-1

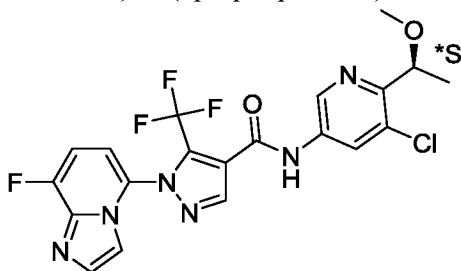


, соединение 17c-2

Соль 5-Хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-амина моногидрохлорида (1,64 г, 7,35 ммоль) разделяли посредством сверхкритической флюидной хроматографии. Колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм, 10 мкм) Подвижная фаза: А. Сверхкритический CO₂; В. 0,1% NH₄OH в ЕТОН; соотношение А 55% В 45% при 70 мл/мин. Собирали чистые фракции и концентрировали растворители при пониженном давлении с

получением (*S)-5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-амина, **соединение 17 с-1** (604 мг, 44%), ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_{11}ClN_2O$ - 186,1; полученное m/z - 187,1 $[M+H]^+$; и (*R)-5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-амин, **соединение 17с-2** (554 мг, 40%), ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_8H_{11}ClN_2O$ - 186,1, полученное m/z - 187,1 $[M+H]^+$

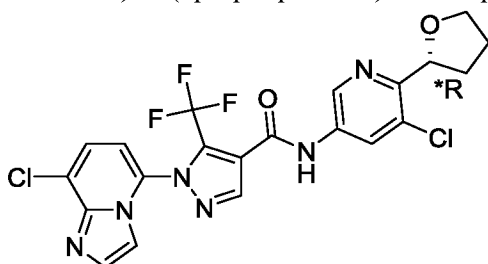
Е. (*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 17**



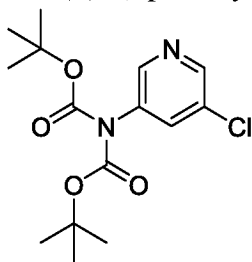
1-(8-Фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (87 мг, 0,28 ммоль), (*S)-5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-амин (51,9 мг, 0,28 ммоль), $POCl_3$ (51,8 μ ккл, 0,55 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли пиридин (111 μ ккл, 1,64 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH_2Cl_2 (50 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Колонка: Phenomenex Gemini 150* 25 мм* 10 мкм. условия: А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-CAN; В: MeCN, в начале: А (60%) и В (40%), в конце: (30%) и В (70%). Время градиентного элюирования (мин) 8; 100% В, время удержания (мин) 2; Скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции, концентрировали органический растворитель при пониженном давлении и полученный остаток лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (44,5 мг, 33,3% выход). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,42 (д, $J=6,36$ Гц, 3 H), 3,17 (с, 3 H), 4,83 (q, $J=6,36$ Гц, 1 H), 7,40-7,57 (м, 3 H), 7,78 (д, $J=1,22$ Гц, 1 H), 8,37 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 8,80 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{20}H_{15}ClF_4N_6O_2$ -482,1; полученное m/z - 483,1 $[M+H]^+$

Пример 18

(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 18**



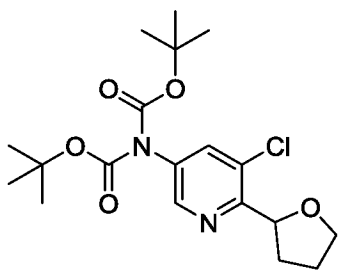
А. 3-Ди-(*трет*-бутилоксикарбонил)амино-5-хлорпиридин, **соединение 18a**



, **соединение 18a**

Смесь 3-хлор-5-аминопиридина (5 г, 38,9 ммоль) и DMAP (237,5 мг, 1,95 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре. По каплям добавляли ВОС-ангидрид (21,2 г, 97,2 ммоль), растворенный в ТГФ. Перемешивание продолжали в течение 16 ч. Добавляли еще 1,7 экв. ВОС-ангидрида. Перемешивание продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали в диизопропиловом эфире. Полученный осадок удаляли фильтрованием и высушивали с получением указанного в заголовке продукта (6,1 г, 47,7%). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{15}H_{21}ClN_2O_4$ -328,1; полученное m/z - 329,2 $[M+H]^+$

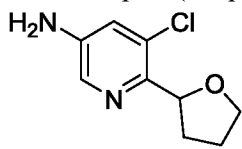
В. 3-Ди-(*трет*-бутилоксикарбонил)-5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин, **соединение 18b**



, **соединение 18b**

К 3-ди-(*трет*-бутилоксикарбонил)амино-5-хлорпиридину (1 г, 3 ммоль) в DMSO (30 мл) добавляли PTSA (392,8 мг, 2,28 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавили ТГФ (14,8 мл, 182,5 ммоль), персульфат аммония (3,47 г, 15 ммоль) и $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (341,2 мг, 0,3 ммоль) и смесь дегазировали в течение 10 мин и герметизировали. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под синими LED-лампами в течение 3 ч. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водный слой с использованием EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 86/14). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (1 г, 83%) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $C_{19}H_{27}ClN_2O_5$ -398,1; полученное m/z - 399,0 $[M+H]^+$

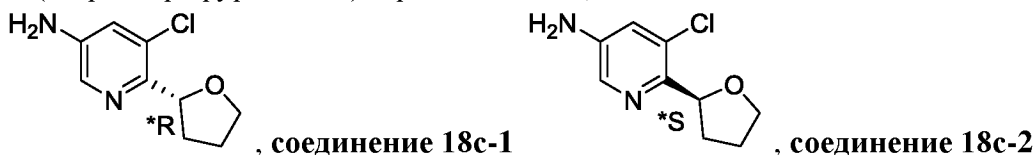
С. 5-Хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амин, **соединение 18c**



, **соединение 18c**

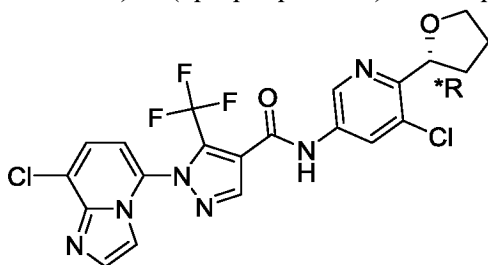
К раствору промежуточного соединения 3-ди-(*трет*-бутилоксикарбонил)-5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридина (3 г, 7,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (10 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщ. водный раствор NaHCO₃ (300 мл) и экстрагировали водный слой с использованием ДХМ (200 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 25/75). Собирали нужные фракции и концентрировали органический растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 64,4%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₁₁ClN₂O - 198,1; полученное m/z - 198,9 [M+H]⁺

D. (*R)-5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амин, **соединение 18c-1** и (*S)-5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амин, **соединение 18c-2**



5-Хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амин, **18c** (1 г, 4,84 ммоль) очищали посредством SFC. Колонка: Условия DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм x 30 мм, 5 мкм): А. 0,1% NH₄OH в ЕТОН; В. EtOH; в начале: А (70%) и В (30%); в конце: А (70%) и В (30%). Скорость потока (50 мл/мин). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением (*R)-5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амина, **соединение 18c-1** (450 мг, 45,7%), ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₉H₁₁ClN₂O - 198,1, полученное m/z - 198,8 [M+H]⁺ и (*S)-5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амин, **соединение 18c-2** (450 мг, 45,7%), ЖХ/МС (ИЭР) масса, рассчитанная для C₉H₁₁ClN₂O - 198,1, полученное m/z - 198,8 [M+H]⁺, в виде белых твердых веществ.

E. (*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 18**



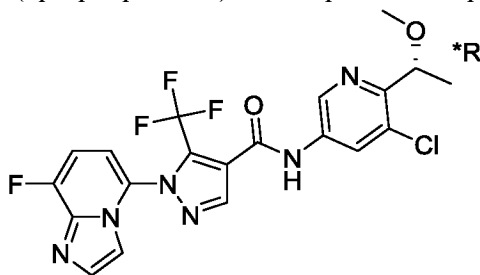
К раствору 1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,29 ммоль) и пиридина (115,7 мкл, 1,44 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли POCl₃ (54 мкл, 0,58 ммоль) при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 5 мин. В это время добавляли раствор (*R)-5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амина (58,65 мг, 0,29 ммоль) в дихлорметане (2 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с использованием насыщ. раствора NaHCO₃ (20 мл). Реакционную смесь экстрагировали с использованием дихлорметана (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией. Колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм, 10 мкм; Условия: А. (0,05% NH₄OH в CH₃CN; В. CH₃CN; в начале: А (60%) и В (40%); в конце: А (30%) и В (70%); Скорость потока (25 мл/мин). Собирали чистые фракции, концентрировали органический растворитель при пониженном давлении и лиофилизировали остаток досуха с получением указанного в заголовке соединения (98,6 мг, 66,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,87-2,12 (м, 2 H), 2,14-2,26 (м, 2 H), 3,82 (уш.д, J=6,36 Гц, 1 H), 3,89-3,98 (м, 1 H), 5,26 (уш т, J=6,72 Гц, 1 H), 7,49 (уш.д, J=7,58 Гц, 1 H), 7,54 (с, 1 H), 7,74 (уш.д, J=7,58 Гц, 1 H), 7,80 (с, 1 H), 8,35 (уш.с, 1 H), 8,68 (с, 1 H), 8,76 (уш.с, 1 H), 11,00 (уш.с, 1 H). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₁₅Cl₂F₃N₆O₂-510,1; полученное m/z - 511,1 [M+H]⁺

Следуя методикам, описанным в примерах 17 и 18 выше, и выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки, и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области, получали следующие соединения (19-28).

Пример 19

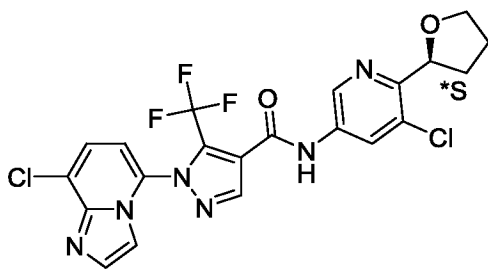
(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 19**



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,42 (д, J=6,36 Гц, 3 H), 3,17 (с, 3 H), 4,83 (q, J=6,19 Гц, 1 H), 7,39-7,57 (м, 3 H), 7,78 (с, 1 H), 8,37 (с, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 8,80 (с, 1 H), 11,00 (уш.с, 1 H). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₁₅ClF₄N₆O₂-482,1; полученное m/z - 483,1 [M+H]⁺

Пример 20

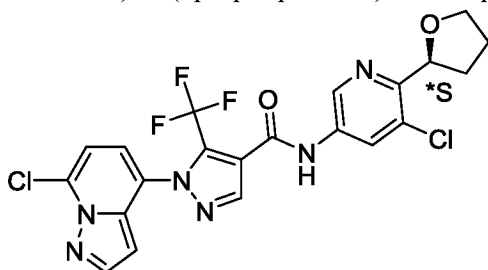
(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 20**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,92-2,11 (м, 2 H), 2,14-2,27 (м, 2 H), 3,78-3,85 (м, 1 H), 3,93 (q, $J=7,11$ Гц, 1 H), 5,26 (т, $J=6,90$ Гц, 1 H), 7,49 (д, $J=7,78$ Гц, 1 H), 7,54 (д, $J=1,00$ Гц, 1 H), 7,75 (д, $J=7,78$ Гц, 1 H), 7,80 (д, $J=1,00$ Гц, 1 H), 8,35 (д, $J=2,01$ Гц, 1 H), 8,68 (с, 1 H), 8,76 (д, $J=2,26$ Гц, 1 H), 11,00 (уш.с, 1 H). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ -510,1; полученное m/z - 511,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 21

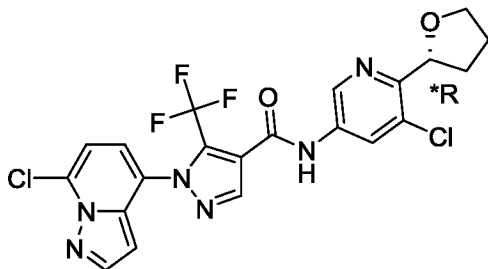
(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 21**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,87-1,97 (м, 1 H), 1,99-2,07 (м, 1 H), 2,12-2,22 (м, 2 H), 3,75-3,82 (м, 1 H), 3,89 (q, $J=7,09$ Гц, 1 H), 5,23 (т, $J=6,85$ Гц, 1 H), 6,53 (д, $J=2,45$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,63 (д, $J=7,83$ Гц, 1 H), 8,26 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,31 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1 H), 8,72 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 10,96 (уш.с, 1 H). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ -510,1; полученное m/z - 511,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 22

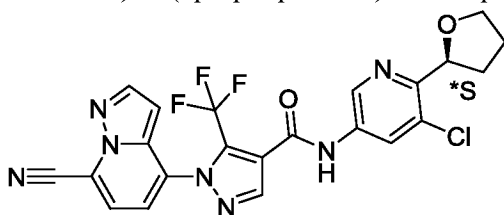
(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 22**



^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,87-1,96 (м, 1 H), 1,98-2,04 (м, 1 H), 2,11-2,21 (м, 2 H), 3,74-3,82 (м, 1 H), 3,89 (q, $J=7,17$ Гц, 1 H), 5,23 (т, $J=6,85$ Гц, 1 H), 6,53 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 7,42 (д, $J=7,83$ Гц, 1 H), 7,63 (д, $J=7,83$ Гц, 1 H), 8,26 (д, $J=2,20$ Гц, 1 H), 8,31 (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1 H), 8,72 (д, $J=1,96$ Гц, 1 H), 10,96 (с, 1 H). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ -510,1; полученное m/z - 511,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 23

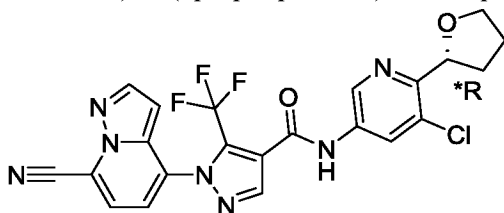
(*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 23**



¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,90-2,00 (1 H, м), 2,02-2,11 (1 H, м), 2,14-2,26 (2 H, м), 3,77-3,86 (1 H, м), 3,93 (1 H, q, J=7,03 Гц), 5,27 (1 H, т, J=6,90 Гц), 6,69 (1 H, д, J=2,51 Гц), 7,77 (1 H, д, J=7,53 Гц), 8,06 (1 H, д, J=7,53 Гц), 8,35 (2 H, т, J=2,51 Гц), 8,60 (1 H, с), 8,76 (1 H, д, J=2,26 Гц), 11,03 (1 H, уш.с). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₅ClF₃N₇O₂-501,1; полученное m/z - 502,1 [M+H]⁺

Пример 24

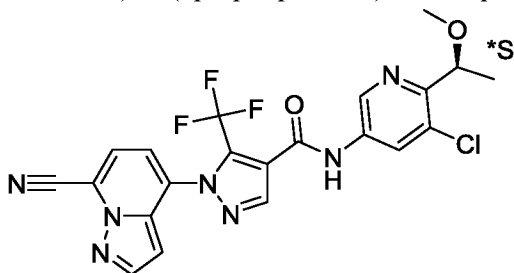
(*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 24**



¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,87-1,97 (1 H, м), 1,98-2,09 (1 H, м), 2,11-2,23 (2 H, м), 3,74-3,83 (1 H, м), 3,90 (1 H, q, J=7,25 Гц), 5,23 (1 H, т, J=6,97 Гц), 6,65 (1 H, д, J=2,45 Гц), 7,73 (1 H, д, J=7,58 Гц), 8,02 (1 H, д, J=7,83 Гц), 8,31 (2 H, т, J=2,81 Гц), 8,55 (1 H, с), 8,72 (1 H, д, J=2,20 Гц), 10,99 (1 H, уш.с). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₂H₁₅ClF₃N₇O₂-501,1; полученное m/z - 502,1 [M+H]⁺

Пример 25

(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 25**

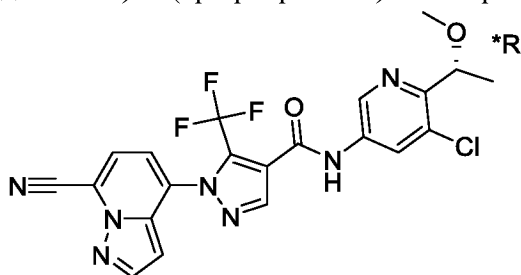


¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 1,42 (3 H, д, J=6,27 Гц), 3,17 (3 H, с), 4,83 (1 H, q, J=6,44 Гц), 6,69 (1 H, д, J=2,26 Гц), 7,77 (1 H, д, J=7,78 Гц), 8,06 (1 H, д, J=7,53 Гц), 8,36 (2 H, д, J=1,76 Гц), 8,59 (1 H, с), 8,80 (1 H, д, J=2,26 Гц), 11,03 (1 H, уш.с). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₁₅ClF₃N₇O₂-489,1; полученное m/z - 490,1 [M+H]⁺

Пример 26

(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-

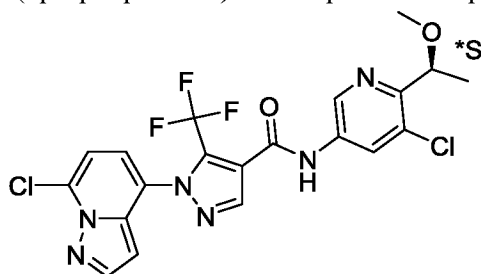
а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 26**



¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 1,39 (3 Н, д, J=6,36 Гц), 3,14 (3 Н, с), 4,79 (1 Н, q, J=6,52 Гц), 6,66 (1 Н, д, J=1,96 Гц), 7,74 (1 Н, д, J=7,83 Гц), 8,02 (1 Н, д, J=7,58 Гц), 8,32 (2 Н, с) 8,55 (1 Н, с), 8,77 (1 Н, с), 10,98 (1 Н, уш.с). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₁H₁₅ClF₃N₇O₂-489,1; полученное m/z - 490,1 [M+H]⁺

Пример 27

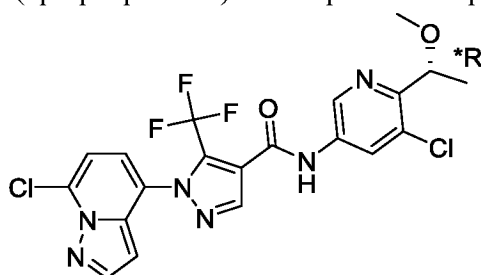
(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 27**



¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,33-1,44 (м, 1 Н), 1,38 (д, J=6,36 Гц, 2 Н), 3,13 (с, 3 Н), 4,79 (q, J=6,52 Гц, 1 Н), 6,53 (с, 1 Н), 7,42 (д, J=7,83 Гц, 1 Н), 7,63 (д, J=7,83 Гц, 1 Н), 8,26 (с, 1 Н), 8,33 (с, 1 Н), 8,51 (с, 1 Н), 8,78 (с, 1 Н), 11,01 (уш.с, 1 Н). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₁₅Cl₂F₃N₆O₂-498,1; полученное m/z - 499,0 [M+H]⁺

Пример 28

(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 28**



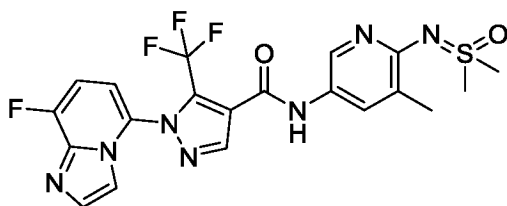
¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,38 (уш. д, J=6,36 Гц, 3 Н), 3,13 (с, 2 Н), 3,11-3,17 (м, 1 Н), 4,79 (уш. д, J=5,62 Гц, 1 Н), 6,53 (с, 1 Н), 7,42 (д, J=7,34 Гц, 1 Н), 7,63 (д, J=8,07 Гц, 1 Н), 8,26 (с, 1 Н), 8,33 (с, 1 Н), 8,52 (с, 1 Н), 8,78 (с, 1 Н), 11,01 (уш. с, 1 Н). ЖХ/МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C₂₀H₁₅Cl₂F₃N₆O₂-498,1; полученное m/z - 499,1 [M+H]⁺

Пример 29

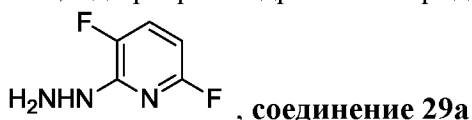
N-(6-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфаниден)амино)-5-метилпиридин-3-ил)-1-(8-

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

соединение 29

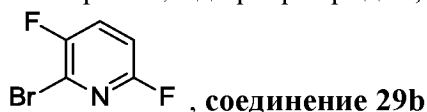


А. 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридин, соединение 29а



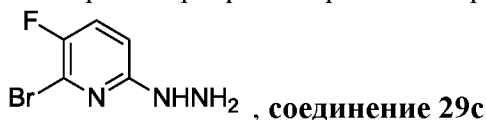
К ледяному раствору 2,3,6-трифторпиридина (4 г, 30,06 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидрат гидразина (3,071 г, 60,12 ммоль). Реакционную смесь подогрели до кт и впоследствии нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем охлаждали до кт, разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток перекристаллизовали из EtOH с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (3 г, выход: 68,8%).

В. 2-бром-3,6-дифторпиридин, соединение 29b



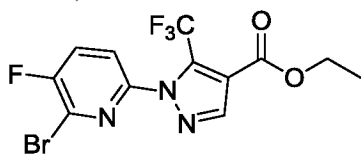
Br₂ (2,13 мл, 41,35 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридина (3 г, 20,67 ммоль) в CHCl₃ (45 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали при 0 °C и добавляли по каплям насыщенный раствор NaHCO₃ (200 мл). Добавляли CH₂Cl₂ (200 мл), органический слой отделяли, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали растворители под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc=1 : 0 ~ 9 : 1) с получением продукта в виде желтого масла (1,7 г, выход: 42,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 6,92 (тд, J=3,1, 8,7 Гц, 1H), 7,55 (тд, J=6,2, 8,6 Гц, 1H).

С. 2-Бром-3-фтор-6-гидразинилпиридин, соединение 29с



2-Бром-3,6-дифторпиридин (2,7 г, 13,92 ммоль) растворяли в MeCN (50 мл) и добавляли гидразин гидрат (1,422 г, 27,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (2,868 г, выход: 100%).

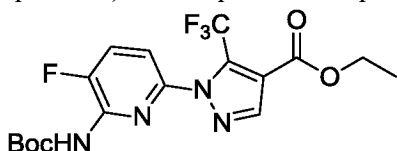
D. Этил 1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 29d



, соединение 29d

2-Бром-3-фтор-6-гидразинилпиридин (2,8 г, 13,59 ммоль) растворяли в EtOH (60 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (6,529 г, 27,18 ммоль) и перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением соединения в виде твердого вещества желтого цвета (2 г, выход: 38,5%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 1,38-1,41 (м, 3H), 4,37-4,41 (м, 2H), 7,63-7,67 (м, 2H), 8,11 (с, 1H).

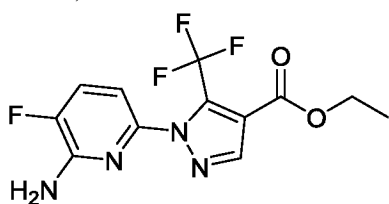
E. Этил 1-(6((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 29e



, соединение 29e

Pd(OAc)₂ (58,755 мг, 0,26 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (151,428 мг, 0,26 ммоль) в диоксане (50 мл) перемешивали при кт в течение 10 мин в азотной атмосфере. Впоследствии добавляли этил 1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (2 г, 5,23 ммоль), C₂CO₃ (5,116 г, 15,70 ммоль) и трет-бутил карбамат (0,736 г, 6,28 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь впоследствии оставляли нагреваться при 90 °С в течение ночи и затем охлаждали до кт. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением, впоследствии очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 80/20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель досуха под пониженным давлением с получением нужного продукта в виде твердого вещества желтого цвета (1800 мг, выход: 82,2%).

F. этил 1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 29f

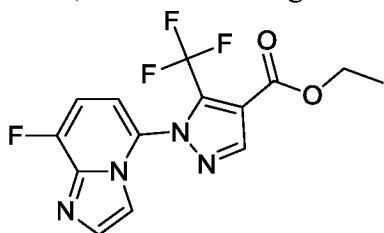


, соединение 29f

Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (0,9 г, 2,15 ммоль) и HCl/MeOH (18 мл, 4 M) перемешивали при 30 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли насыщенный водный K₂CO₃ (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха с получением продукта в виде оранжевого смолистого вещества (650 мг, выход: 94,9%).

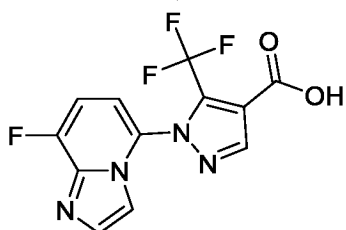
G. Этил 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 29g



, соединение 29g

Этил 1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (650 мг, 2,043 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) в атмосфере N₂. К суспензии добавляли 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (805,057 мг, 4,085 ммоль), а затем HBr (2 мл, 48% в воде). Полученную смесь впоследствии нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат=10 : 1 ~ 1 : 1). Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета (320 мг, выход: 45,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H), 4,42 (к, J=7,1 Гц, 2H), 6,91 (дд, J=4,0, 7,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,0, 9,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,30 (с, 1H).

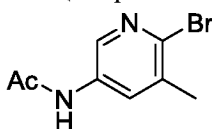
H. 1-(8-Фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 29h



, соединение 29h

Смесь этил 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (320 мг, 0,935 ммоль) в концентрированной HCl (6,064 мл) перемешивали при 130 °С в течение 2 ч. Растворитель концентрировали под пониженным давлением с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (300 мг, неочищ.).

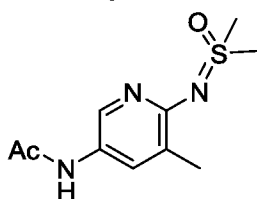
I. N-(6-бром-5-метилпиридин-3-ил)ацетамид, соединение 29i



, соединение 29i

Раствор 5-амино-2-бром-3-метилпиридина (1 г, 5,35 ммоль) в уксусном ангидриде (8 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Раствор выпаривали до высыхания. Остаток помещали в ДХМ. Органический слой промывали 10% водным раствором K_2CO_3 , отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта (1,26 г, 100%). Это соединение использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

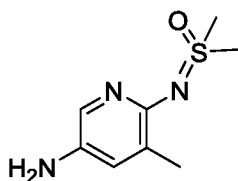
J. N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-метилпиридин-3-ил)ацетамид, **соединение 29j**



, **соединение 29j**

Смесь N-(6-бром-5-метилпиридин-3-ил)ацетамида (0,7 г, 3,06 ммоль), S, S-диметилсульфоксимины (0,28 г, 3,06 ммоль), ксантофоса (0,19 г, 0,33 ммоль) и карбоната цезия (2,98 г, 9,17 ммоль) в F (5 мл) дегазировали в потоке N_2 в течение 30 мин. Добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,14 г, 0,15 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи в герметичной пробирке. Смесь выливали в воду и фильтровали через слой celite®. Органический слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , разделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г Interchim, подвижная фаза: градиент от 100% ДХМ до 95/5 ДХМ/MeOH). Чистые фракции собирали и выпаривали растворитель досуха с получением продукта (0,56 г, 76%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 242,3

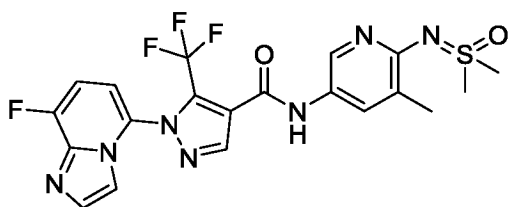
K. ((5-Амино-3-метилпиридин-2-ил)имино)диметил- λ^6 -сульфон, **соединение 29k**



, **соединение 29k**

Смесь N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-метилпиридин-3-ил)ацетамида (0,56 г, 2,32 ммоль) и гидроксида калия (0,45 г, 6,96 ммоль) в EtOH (10 мл) кипятили в сосуде с обратным холодильником в течение 6 часов. Раствор выливали в охлажденную воду и продукт экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промывали 10%-ным водным раствором K_2CO_3 , разделяли, высушивали над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель выпаривали досуха с получением соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

L. N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-метилпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 29**

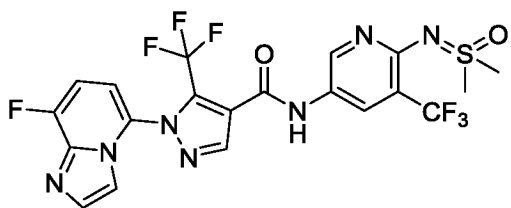


, соединение 29

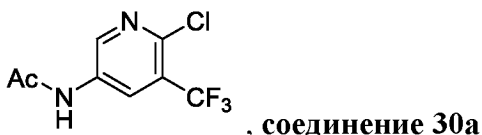
Раствор 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,32 ммоль), ((5-амино-3-метилпиридин-2-ил)имино)диметил- λ^6 -сульфонона (0,06 г, 0,32 ммоль), HATU (0,14 г, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль) в ДМФА (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь выливали в ледяную воду. Добавляли этилацетат и органический слой отделяли, промывали 10%-ным водным раствором K_2CO_3 , высушивали над $MgSO_4$ и фильтровали. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Этот неочищенный продукт очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г промежуточного соединения, подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 95/5 DCM/MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток помещали в DIPE. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением продукта (91 мг, 57,7%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,15 (с, 3 H), 3,37 (с, 6 H), 7,41-7,46 (м, 2 H), 7,47-7,49 (м, 1 H), 7,76 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 7,77-7,78 (м, 1 H), 8,23 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 10,38 (с, 1 H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 496,2

Пример 30

N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид,

соединение 30

А. N-(6-хлор-5-(трифторметил)-3-пиридил)ацетамид, **соединение 30а**

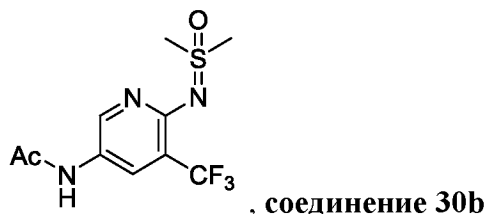


, соединение 30а

Раствор 6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-амина (0,35 г, 1,78 ммоль) в уксусном ангидриде (6 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Раствор выпаривали до высыхания. Остаток помещали в ДХМ. Органический слой промывали 10%-ным водным раствором K_2CO_3 , отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта (0,44 г, 100%). Это соединение использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

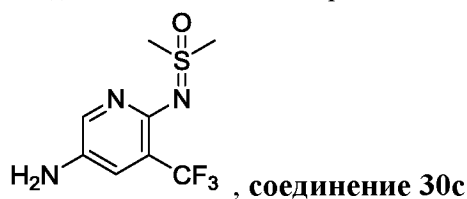
В. N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-(трифторметил)-3-

пиридил)ацетамид, **соединение 30b**



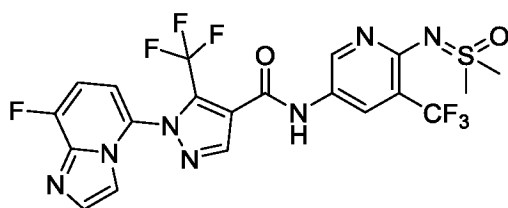
Смесь N-(6-хлор-5-(трифторметил)-3-пиридил)ацетамида (0,4 г, 1,68 ммоль), S, S-диметилсульфоксимины (0,156 г, 1,68 ммоль), ксантофоса (0,107 г, 0,18 ммоль) и карбоната цезия (1,6 г, 5,03 ммоль) в диоксане (6 мл) дегазировали в потоке N₂ в течение 30 мин. Добавляли Pd₂(dba)₃ (0,08 г, 0,08 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи в герметичной пробирке. Смесь выливали в воду и фильтровали через слой celite®. Органический слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂, разделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г Interchim, подвижная фаза: градиент от 100% ДХМ до 95/5 ДХМ/MeOH). Чистые фракции собирали и выпаривали растворитель досуха с получением продукта (0,21 г, 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,04 (с, 3H), 3,32 (с, 6H), 8,19 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,5 Гц, 1H), 10,07 (с, 1H).

С. ((5-амино-3-метилпиридин-2-ил)имино)диметил-λ⁶-сульфон, **соединение 30c**



Смесь N-(6-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)-5-(трифторметил)-3-пиридил)ацетамида (0,2 г, 0,7 ммоль) и гидроксида калия (0,14 г, 2,1 ммоль) в EtOH (8 мл) нагревали в сосуде с обратным холодильником в течение 6 ч. Раствор выливали в охлажденную воду и продукт экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали 10%-ным водным раствором K₂CO₃, разделяли, высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали досуха с получением неочищенного продукта (0,18 г, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,31 (с, 6H), 5,00 (с, 2H), 7,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=2,5 Гц, 1H).

D. N-(6-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 30**

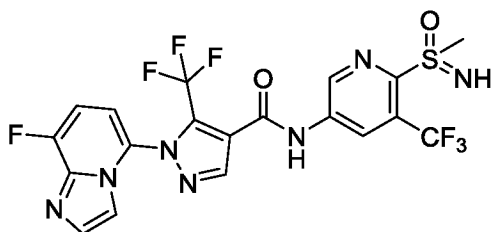


, **соединение 30**

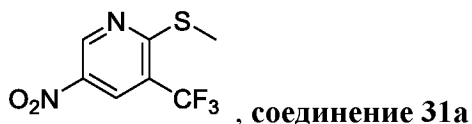
Раствор 1-(8-Фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,15 г, 0,47 ммоль), ((5-амино-3-метилпиридин-2-ил)имино)диметил- λ^6 -сульфона (0,12 г, 0,47 ммоль), НАТУ (0,21 г, 0,56 ммоль) и DIPEA (0,12 мл, 0,71 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь выливали в ледяную воду. Добавляли этилацетат и органический слой отделяли, промывали 10%-ным водным раствором K_2CO_3 , высушивали над $MgSO_4$ и фильтровали. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Этот неочищенный продукт очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г промежуточного соединения, подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 95/5 DCM/MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,2 г) помещали в DIPE. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением продукта (150 мг). Этот продукт помещали в ДХМ. Раствор промывали 10%-ным водным раствором K_2CO_3 . Органический слой отделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток помещали в DIPE. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением ожидаемого соединения (0,092 г, 36%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 3,44 (с, 6 H), 7,42-7,54 (м, 3 H), 7,78 (с, 1 H), 8,30 (д, $J=2,2$ Гц, 1 H), 8,64 (уш. с, 2 H), 10,73 (с, 1 H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): $[M+1]^+$ 550,3

Пример 31

1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-(6-(S-метилсульфонимидоил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 31**

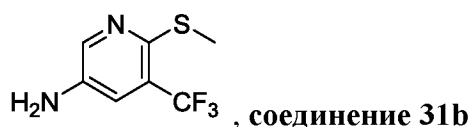


A. 2-метилсульфанил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридин, **соединение 31a**



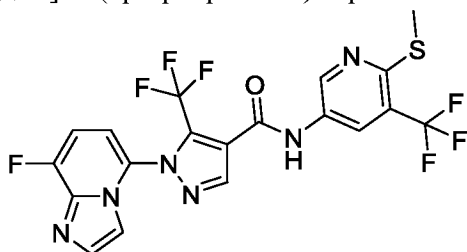
Раствор 2-хлор-5-нитро-3-(трифторметил)пиридина (1 г, 4,41 ммоль) и натрийтиометоксида (0,31 г, 4,41 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь вливали в воду. Органический слой экстрагировали CH_2Cl_2 , разделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения (1,1 г, 100%). Это соединение использовали непосредственно на следующей стадии без всякой дополнительной очистки.

B. 6-Метилсульфанил-5-(трифторметил)пиридин-3-амин, **соединение 31b**



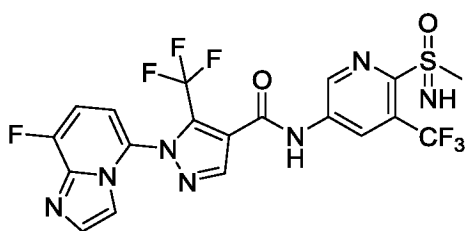
Смесь 2-метилсульфанил-5-нитро-3-(трифторметил)пиридина (0,5 г, 2,1 ммоль) и никеля Ренея (0,5 г) в EtOH (15 мл) гидрогенизировали в реакторе Парра (3 атмосферы) в течение 3 ч при комнатной температуре. Катализатор фильтровали на подушке из Celite®, промывали CH₂Cl₂, а фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г Interchim, подвижная фаза: градиент от 100% ДХМ до 95/5 ДХМ/MeOH). Фракцию собирали и выпаривали растворитель досуха с получением соединения (0,18, 41%). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 209,2

С. 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-[6-метилсульфанил-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид, **соединение 31c**



Раствор 1-(8-Фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,245 г, 0,768 ммоль), 6-метилсульфанил-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (0,16 г, 0,768 ммоль), HATU (0,35 г, 0,922 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,15 ммоль) в ДМФА (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь выливали в ледяную воду. Добавляли EtOAc и органический слой отделяли, промывали 10%-ным водным раствором K₂CO₃, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г Interchim, подвижная фаза: градиент от 100% ДХМ до 95/5 ДХМ/MeOH). Фракцию собирали и выпаривали растворитель досуха с получением соединения (0,27 г, 70%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,61 (с, 3 H), 7,26-7,56 (м, 3 H), 7,78 (с, 1 H), 8,48 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 9,03 (с, 1 H), 10,98 (с, 1 H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 505,5

D. 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-(6-(S-метилсульфонимидоил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 31**



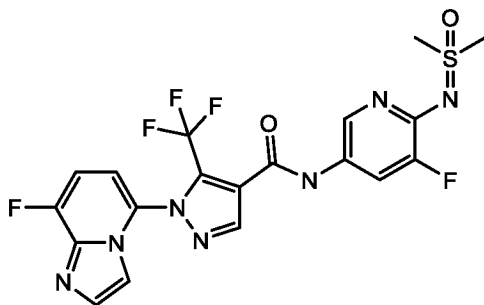
Раствор 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-[6-метилсульфанил-5-

(трифторметил)-3-пиридил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид (0,27 г, 0,535 ммоль), йодбензолдиацетата (0,43 г, 1,34 ммоль) и карбамата аммония (0,167 г, 2,14 ммоль) в MeOH (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Органический слой экстрагировали AcOEt, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г Interchim, подвижная фаза: градиент от 100% ДХМ до 95/5 ДХМ/MeOH). Фракцию собирали и выпаривали растворитель досуха. Остаток (0,2 г) помещали в DIPE. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением соединения (0,1 г, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,57 (с, 1H), 7,43-7,58 (м, 3H), 7,79 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 11,38 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 536,5

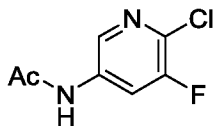
Пример 32

N-(6-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид,

соединение 32



А. *tert*-бутил-N-(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)карбамат, **соединение 32a**



, **соединение 32a**

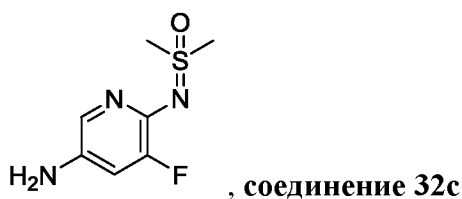
Раствор 6-хлор-5-фторпиридин-3-амина (0,8 г, 5,46 ммоль) в уксусном ангидриде (7 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Раствор выпаривали досуха. Остаток помещали в ДХМ. Органический слой промывали 10%-ным водным раствором K₂CO₃, отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г Interchim, подвижная фаза: градиент от 100% ДХМ до 95/5 ДХМ/MeOH). Фракцию собирали и выпаривали растворитель досуха с получением соединения (0,44 г, 43%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,10 (с, 3H), 8,19 (дд, J=10,72, 2,21 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,21 Гц, 1H), 10,51 (уш. с, 1H)

В. N-(6-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)-5-фтор-3-пиридил)ацетамид, **соединение 32b**



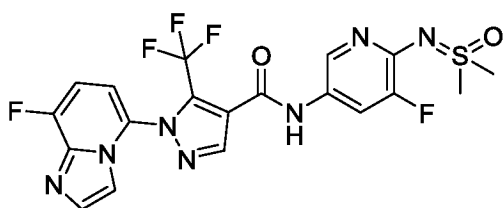
Смесь *трет*-бутил-N-(6-хлор-5-фтор-3-пиридил)карбамата (0,44 г, 2,34 ммоль), S,S-диметилсульфоксимины (0,22 г, 2,34 ммоль), ксантафоса (0,15 г, 0,26 ммоль) и карбоната цезия (2,3 г, 7,02 ммоль) в диоксане (5 мл) дегазировали в потоке N₂ в течение 30 мин. Добавляли Pd₂(dba)₃ (0,11 г, 0,12 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи в герметичной пробирке. Смесь выливали в воду и фильтровали через слой celite®. Органический слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂, разделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г Interchim, подвижная фаза: градиент от 100% ДХМ до 95/5 ДХМ/MeOH). Чистые фракции собирали и выпаривали растворитель досуха с получением продукта (0,35 г, 61%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м. д. 1,99-2,05 (м, 3H), 3,24-3,30 (м, 6H), 7,79 (дд, J=12,45, 2,05 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,89 Гц, 1H), 9,98 (с, 1H)

Е. 6-[[диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден]амино]-5-фторпиридин-3-амин, **соединение 32с**



Смесь N-(6-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)-5-фтор-3-пиридил)ацетамида (0,35 г, 1,43 ммоль) и гидроксида калия (0,28 г, 4,3 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали в сосуде с обратным холодильником в течение 6 ч. Раствор выливали в охлажденную воду и продукт экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали 10%-ным водным раствором K₂CO₃, отделяли, высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали досуха с получением неочищенного продукта (0,2 г, 69%). Это соединение использовали непосредственно на следующей стадии без всякой дополнительной очистки.

N-(6-((диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 32**

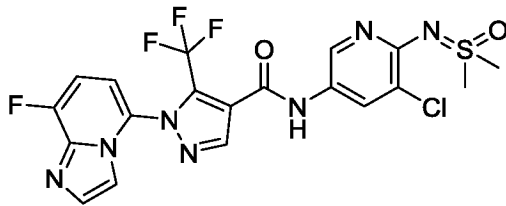


Раствор 1-(8-Фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,14 г, 0,42 ммоль), 6-[[диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден]амино]-5-фторпиридин-3-амин (0,09 г, 0,42 ммоль), НАТУ (0,19 г, 0,51 ммоль) и DIPEA (0,11 мл, 0,63 ммоль) в ДМФА (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь выливали в ледяную воду. Добавляли этилацетат и органический слой отделяли, промывали 10%-ным водным раствором K₂CO₃, высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Этот неочищенный продукт очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г Interchim, подвижная фаза: градиент от 100% ДХМ до 95/5 ДХМ/MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток помещали в DIPE. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением продукта (58 мг, 27%). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,43 (с, 6H), 7,41-7,50 (м, 3H), 7,77 (с, 1H), 7,89 (дд, J=11,98, 1,89 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,89 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 10,65 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 500,2

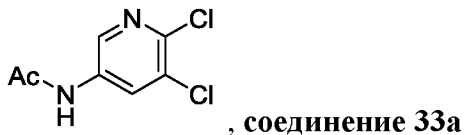
Пример 33

N-(5-хлор-6-(диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид,

соединение 33

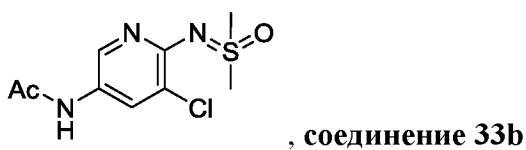


A. N-(5,6-дихлор-3-пиридил)ацетамид, соединение 33а



Раствор 3-амино-5,6-дихлорпиридина (1 г, 6,1 ммоль) в уксусном ангидриде (8 мл) нагревали при 100°C в течение 12 часов. Раствор выпаривали до высыхания. Остаток помещали в ДХМ. Органический слой промывали 10%-ным водным раствором K₂CO₃, отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта (1,3 г). Это соединение использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

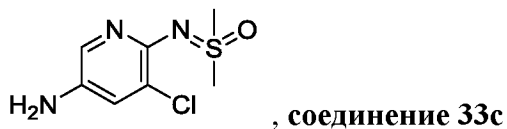
В. N-[5-хлор-6-[[диметил(оксо)- λ⁶-сульфанилиден]амино]-3-пиридил]ацетамид, соединение 33b



Смесь N-(5,6-дихлор-3-пиридил)ацетамида (0,7 г, 3,41 ммоль), S, S-диметилсульфоксимида (0,32 г, 3,4 ммоль), ксантфоса (0,22 г, 0,38 ммоль) и карбоната

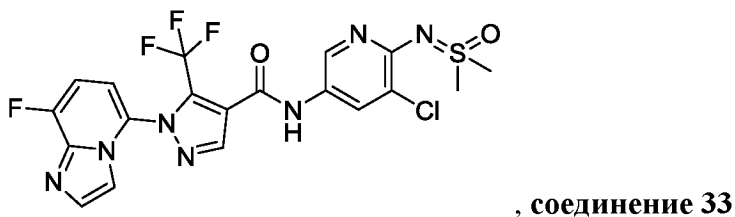
цезия (3,3 г, 10,2 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали в потоке N₂ в течение 30 мин. Добавляли Pd₂(dba)₃ (0,08 г, 0,08 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи в герметичной пробирке. Смесь выливали в воду и фильтровали через слой celite®. Органический слой экстрагировали с помощью CH₂Cl₂, разделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г Interchim, подвижная фаза: градиент от 100% ДХМ до 95/5 ДХМ/MeOH). Чистые фракции собирали и выпаривали растворитель досуха с получением продукта (0,56 г, 63%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 2,02 (с, 3H), 3,38 (с, 6H), 8,01 (д, J=2,52 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,52 Гц, 1H), 9,94 (с, 1H).

С. 5-Хлор-6-[[диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден]амино]пиридин-3-амин, **соединение 33с**



Смесь N-[5-хлор-6-[[диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден]амино]-3-пиридил]ацетамида (0,56 г, 2,14 ммоль) и гидроксида калия (0,423 г, 6,4 ммоль) в EtOH (10 мл) кипятили в сосуде с обратным холодильником в течение 6 часов. Раствор выливали в охлажденную воду и продукт экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали 10%-ным водным раствором K₂CO₃, разделяли, высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали досуха с получением неочищенного продукта (0,44 г). Это соединение использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Д. N-(5-хлор-6-(диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, **соединение 33**



Раствор 1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,37 ммоль), 5-хлор-6-[[диметил(оксо)-λ⁶-сульфанилиден]амино]пиридин-3-ина (0,083 г, 0,37 ммоль), NATU (0,17 г, 0,45 ммоль) и DIPEA (0,097 мл, 0,56 ммоль) в ДМФА (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь выливали в ледяную воду. Добавляли этилацетат и органический слой отделяли, промывали 10%-ным водным раствором K₂CO₃, высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного продукта в виде масла коричневого цвета. Этот неочищенный продукт очищали

посредством препаративной ЖХ (неподвижная фаза: обычный SiOH 15 мкм 25 г промежуточного соединения, подвижная фаза: градиент от 100% DCM до 95/5 DCM/MeOH). Чистые фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали посредством препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм 30* 150 мм, подвижная фаза: градиент от 75% NH₄HCO₃ 0,2%, 25% ACN до 35% NH₄HCO₃ 0,2%, 65% ACN). Фракцию собирали и выпаривали растворитель досуха. Остаток помещали в DIPE. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением соединения (0,053 г, 27%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 3,43 (уш. с., 6H), 7,36-7,56 (м, 3H), 7,77 (уш. с, 1H), 8,13 (уш. с, 1H), 8,35 (уш. с, 1H), 8,61 (уш. с, 1H), 10,61 (уш. с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]⁺ 516,2

Биологические примеры

Анализы *in vitro* включают анализы, в которых определяют морфологию клеток, экспрессию белка и/или цитотоксичность, активность ингибирования фермента и/или последующие функциональные последствия обработки клеток соединениями изобретения. Альтернативные или дополнительные анализы *in vitro* могут быть использованы для количественного определения способности ингибитора к связыванию с молекулами белка или нуклеиновой кислоты внутри клетки.

Ингибиторное связывание может быть измерено путем радиоактивного мечения ингибитора перед связыванием, выделения комплекса ингибитора/молекулы-мишени и определения количества связанной радиоактивной метки. Альтернативно или дополнительно связывание ингибитора можно определять посредством проведения эксперимента по конкуренции, в котором новые ингибиторы инкубируют с очищенными белками или нуклеиновыми кислотами, связанными с известными радиолигандами. Подробные условия иллюстративных систем для анализа соединения формулы (I) настоящего изобретения в качестве ингибиторов MALT1 приведены в биологических примерах ниже.

Такие анализы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема изобретения. Практикующий специалист в данной области может оценить, что в традиционных анализах могут быть выполнены модификации для разработки эквивалентных или других анализов, которые могут быть использованы для сравнительного оценивания активности или других характеристик соединений и/или композиций, как описано в настоящем документе.

Анализы *in vitro*

Биологический пример 1

Биохимический анализ протеазной активности MALT1

Протеазную активность MALT1 оценивали в анализе *in vitro* с использованием тетрапептида в качестве субстрата и полноразмерного белка MALT1 (Strep-MALT1(1-824)-His) очищенного из клеток насекомых, инфицированных бакуловирусом. Тетрапептид LRSR связывали с AMC (7-амино-4-метилкумарином) и получали погашенный флуоресцентный субстрат для протеазы MALT1 (SM Biochemicals).

Отщепление AMC от остатка аргинина приводило к увеличению флуоресценции кумарина, измеряемой на 460 нм (длина волны возбуждения 355 нм). Итоговый буфер для анализа состоял из 10 нМ белка FL MALT1, 200 мкМ Ac-LRSR-AMC, 50 мМ Tris pH 7,5, 0,6 М цитрата, 1 мМ DTT, 1 мМ EDTA, 0,05% BSA и 1,5% DMSO. Исследуемые соединения наносили по 50 нл в 100% DMSO в лунку черного планшета 384-Proxiplate (Perkin Elmer). Концентрации исследуемых соединений варьировали от 30 мкМ до 0,5 нМ с использованием 11 шагов разведения (1 : 3). Фоновый сигнал измеряли в контрольных лунках, содержащих буфер для анализа без фермента, которые служили контролем минимального сигнала (МС). Значения контролей максимального сигнала (НС) получали с использованием реакции с ферментом, но без добавления соединения. Соединения предварительно инкубировали с ферментом MALT1 в течение 50 минут при КТ. Далее добавляли субстрат и измеряли флуоресценцию на флуоресцентном сканере Labsystems fluogscan при длине волны возбуждения 355 нм и длине волны испускания 460 нм, что соответствовало временной точке 0. Реакционную смесь далее инкубировали в течение 4 ч при КТ и измеряли флуоресценцию. Для вычисления IC₅₀ значение во временной точке 0 вычитали из значения во временной точке 4 ч для учета поправки на возможную автофлуоресценцию соединений. Ферментативная реакция за инкубационный период 4 ч была линейной. За счет характеристики субстрата Ac-LRSR-AMC определяли значение константы Михаэлиса K_M 200 мкМ.

Значения IC₅₀ вычисляли с использованием следующей формулы (Z первоначальное должно быть > 0,5):

$$\begin{aligned} LC &= \text{медиана значений контроля минимального сигнала} \\ &= \text{контроль минимального сигнала: Реакция без фермента} \\ HC &= \text{медиана значений контроля максимального сигнала} \\ &= \text{контроль максимального сигнала: Реакция с ферментом} \\ \% \text{Эффект} &= 100 - [(\text{образец} - LC) / (HC - LC) \times 100] \\ \% \text{Контроль} &= (\text{образец} / HC) \times 100 \\ \% \text{Контрольмин} &= (\text{образец} - LC) / (HC - LC) \times 100 \end{aligned}$$

Кривую наилучшего приближения строили методом наименьшей суммы квадратов для графика зависимости величины %Контрольмин от концентрации соединения. Отсюда можно получить значение IC₅₀ (концентрация ингибитора, вызывающая 50%-ое ингибирование). Кроме того, получали оценку наклона графика в виде коэффициента Хилла.

Расчет IC₅₀:

$$y = LB + \frac{UB - LB}{1 + 10^{(h(pConc - pIC50))}}$$

Где y = расчетный ответ

UB = верхняя граница

LB = нижняя граница

h = коэффициент Хилла

Использовано в «Lexis Dose Response Curve Fitting», версия 1.0. Полученные в результате данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

№ соед.	MALT1_Биохимическая активность (Ac-LRSR-амс) IC50 (мкМ)	№ соед.	MALT1_Биохимическая активность (Ac-LRSR-амс) IC50 (мкМ)
1	0,049	18	2,188
2	0,038	19	2,818
3	0,251	20	0,355
4	0,050	21	0,087
5	0,372	22	0,977
6	0,030	23	0,036
7	0,120	24	0,251
8	0,457	25	0,457
9	0,081	26	0,562
10	0,026	27	1,023
11	0,089	28	1,318
12	0,219	29	6,0
13	0,019	30	0,83
14	0,209	31	3,16
15	0,033	32	8,13
16	0,025	33	0,98
17	2,344		

Биологический пример 2

Индукцированная РМА продукция IL2 в клетках Jurkat

Клетки Jurkat выращивали в полной среде RPMI 1640 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 10 мМ HEPES, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Перед анализом для соединений делали последовательные 2-4-кратные разведения в DMSO. В каждой лунке 10 мкл соединения, разведенного DMSO, дополнительно разводили 240 мкл полной среды RPMI1640. Клетки Jurkat собирали центрифугированием при 1200 об/мин в течение 5 мин, промывали один раз средой RPMI 1640 и суспендировали в свежей полной среде RPMI 1640 в концентрации $1,25 \times 10^6$ клеток/мл. Клетки Jurkat (2×10^5 клеток) в объеме 160 мкл сеяли в каждую лунку 96-луночных плоскодонных планшетов. К каждой лунке добавляли по 20 мкл соединения, разведенного в полной среде RPMI 1640, и инкубировали с клетками Jurkat в течение 30 мин при 37 °С в инкубаторе с 5% CO₂. В каждую лунку добавляли по 20 мкл разведенного

раствора PMA/Ionomycin (81 нМ/1,3 мкМ соответственно, ebioscience, кат. № 00-4970-93) в полной среде RPMI 1640. После инкубации при 37 °С в инкубаторе с 5% CO₂ в течение 20 ч собирали супернатанты. Концентрацию IL-2 определяли методом ELISA (IL2 DuoSet, R&D Systems, кат. № DY202). Колориметрическую интенсивность при 450 нм считывали сканером для планшет Spectramax и анализировали программным обеспечением Softmax Pro. Жизнеспособность клеток определяли при помощи набора Cell Titer Glo kit (Promega, кат. № G7571) с использованием сканера Victor Luminescence (Victor 3V 4202938 производства Perkin Elmer). Полученные в результате данные представлены в таблице 3.

Биологический пример 3

Анализ человеческого IL6/IL10 методом Mesoscale

Сигнализация NF κ B регулирует секрецию нескольких цитокинов, включая IL6 и IL10. Секрецию цитокинов IL6 и IL10 клетками TMD8 ABC-DLBCL измеряли с использованием анализа Mesoscale. Ингибирование сигнализации NF κ B при помощи ингибиторов MALT1 или BTK приводит к уменьшению секреции IL6/10.

Клетки TMD8 выращивали в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 1 мМ пирувата натрия (Invitrogen), 2 мМ L-глутамина (Sigma Aldrich) и 1% PenStrep (Sigma Aldrich). Количество пассажей клеток не должно превышать 30. Концентрацию клеток при культивировании следует поддерживать на уровне 0,5-2,5 миллионов в мл, и к ним нужно каждые 2-3 дня добавлять 50 мкМ свежего бета-меркаптоэтанола. При анализе Mesoscale бета-меркаптоэтанол не использовали.

Для анализа Mesoscale сеяли по 100 000 клеток TMD8 в лунку черных 96-луночных планшетов с прозрачным дном (Corning #3904), и исследуемые соединения добавляли в 9 последовательных разведениях (1 : 2) в диапазоне от 15 мкМ до 58,6 нМ (итоговая концентрация DMSO - 0,3%). Для определения максимального сигнала (контроль максимального сигнала (HC)) использовали контрольные лунки с DMSO. Обработка ингибитором BTK RN486 в диапазоне доз от 30 нМ до 131 пМ (9 разведений 1 : 2) служила положительным контролем ингибирования пути NF κ B, и ее применяли для определения максимального ингибирования (контроль минимального сигнала (LC)). Соединения и клетки инкубировали в течение 24 ч при 37 °С и 5% CO₂ (объем при анализе составлял 150 мкл). После 24 ч инкубации 50 мкл супернатанта переносили в планшет MSD (набор V-Plex Proinflammation Panel 1 (челов.), Mesoscale (MSD)) и инкубировали в течение 2 ч при интенсивном встряхивании (600 об/мин) при комнатной температуре. После инкубации планшеты промывали 3 раза при помощи PBS+0,05% Tween-20 и добавляли по 25 мкл раствора детекторных антител (антитела IL6 & IL10 в разбавителе 3 (MSD)) в лунку и инкубировали 2 ч при интенсивном встряхивании (600 об/мин) при комнатной температуре. После 3-кратного отмывания PBS+0,05% Tween-20 планшеты инкубировали со 150 мкл 2x Read Buffer T и считывали визуализирующим устройством SECTOR.

Значения IC₅₀ вычисляли с использованием следующей формулы (Z

первоначальное должно быть $> 0,5$):

LC (ингибитор ВТК) = медиана значений контроля минимального сигнала

= контроль минимального сигнала: Реакция с конечной концентрацией 100 нМ

НС=среднее значение контроля максимального сигнала

= контроль максимального сигнала: Реакция с DMSO, без соединения (DMSO, конечная концентрация 0,3%)

$\%Эффект = 100 - (\text{образец} - LC) / (НС - LC) \times 100$

$\%Контроль = (\text{образец}/НС) \times 100$

$\%Контрольмин = (\text{образец} - LC) / (НС - LC) \times 100$

Кривую наилучшего приближения строили методом наименьшей суммы квадратов для графика зависимости величины $\%Контроль$ от концентрации соединения. Отсюда можно получить значение IC_{50} (концентрация ингибитора, вызывающая 50%-ое усиление сигнала). Кроме того, получали оценку наклона графика в виде коэффициента Хилла.

Значения IC_{50} вычисляли с использованием следующей формулы (Z первоначальное должно быть $> 0,5$):

LC (ATP-GLO) = медиана значений контроля минимального сигнала

= контроль минимального сигнала: Реакция без клеток, только среда

НС (ATP-GLO) = медиана значений контроля максимального сигнала

= контроль максимального сигнала: реакция с клетками без соединения, с DMSO

$\%Эффект = 100 - (\text{образец} - LC) / (НС - LC) \times 100$

$\%Контроль = (\text{образец}/НС) \times 100$

$\%Контрольмин = (\text{образец} - LC) / (НС - LC) \times 100$

Кривую наилучшего приближения строили методом наименьшей суммы квадратов для графика зависимости величины $\%Контроль$ от концентрации соединения. Отсюда можно получить значение IC_{50} (концентрация ингибитора, вызывающая 50% цитотоксичность). Кроме того, получали оценку наклона графика в виде коэффициента Хилла. Полученные в результате данные представлены в таблице 3.

Таблица 3.

№ соед.	Человечески й IL6, анализ Mesoscale (TMD-8) IC50 (мкМ)	Человечески й IL10, анализ Mesoscale (TMD-8) IC50 (мкМ)	Человечески й IL6, анализ Mesoscale (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Человечески й IL10, анализ Mesoscale (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Продукция IL-2 в Jurkat PMA IC50 (мкМ)
1			0,091	0,087	
2			0,083	0,047	
3			0,151	0,114	
4			0,047	0,031	

№ соед.	Человеческий IL6, анализ Mesoscale (TMD-8) IC50 (мкМ)	Человеческий IL10, анализ Mesoscale (TMD-8) IC50 (мкМ)	Человеческий IL6, анализ Mesoscale (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Человеческий IL10, анализ Mesoscale (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Продукция IL-2 в Jurkat PMA IC50 (мкМ)
5			0,281	0,371	
6			0,257	0,105	
7			0,219	0,065	
9			0,240	0,129	
10			0,123	0,023	
11			0,138	0,065	
12			0,288	0,155	
13			0,022	0,019	
14			0,115	0,501	
15			0,047	0,031	
16			0,042	0,041	
21			0,245	0,200	
23			0,200	0,115	

Биологический пример 4

Анализы пролиферации

Для анализа антипролиферативных эффектов исследуемые на ингибирование MALT1 соединения можно протестировать в 4-дневных анализах пролиферации с использованием трех разных клеточных линий DLBCL. Можно оценивать две клеточные линии ABC-DLBCL с активирующими мутациями в классическом пути NF κ B (OCI-Ly3 (мутации CARD11, MYD88 & A20), TMD8 (мутации CD79B & MYD88), которые по существу чувствительны к ингибированию пути NF κ B. Клеточная линия A GCB-DLBCL (OCI-Ly7), в отношении которой было выявлено отсутствие активной сигнализации NF κ B, может служить отрицательным контролем для исключения соединений с общими цитотоксическими эффектами.

Клетки OCI-Ly3 можно выращивать в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 2 мМ L-глутамин (Sigma Aldrich) и 1% PenStrep (Sigma Aldrich). Клетки TMD8 можно выращивать в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 1 мМ пирувата натрия (Invitrogen), 2 мМ L-глутамин (Sigma Aldrich) и 1% PenStrep (Sigma Aldrich). Концентрацию клеток при культивировании следует поддерживать на уровне 0,5-2,5 миллионов в мл, и к ним нужно каждые 2-3 дня добавлять 50 мкМ свежего бета-

меркаптоэтанола. При анализе пролиферации бета-меркаптоэтанол не использовали. Клетки OCI-Ly7 можно выращивать в среде IMDM (ThermoFisher) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 2 mM L-глутамин (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина. Количество пассажей клеток не должно превышать 30.

Для оценивания антипролиферативных эффектов можно наносить по 400 нл исследуемых соединений в лунку 96-луночных планшетов (Costar, кат. № 3904). Можно сеять по 10 000 клеток TMD8, 10 000 клеток OCI-Ly3 или 2 000 клеток OCI-Ly7 в 100 мкл среды в лунку и инкубировать в течение 4 дней при 37 °C и 5% CO₂. Количество клеток для посева можно выбирать на основе кривых роста для обеспечения линейного роста клеток. После 4 дней инкубации в каждую лунку можно добавлять по 50 мкл реагента CellTiterGLO (Promega) и можно измерять люминесценцию прибором Envision после 10 мин инкубации при комнатной температуре.

Значения IC₅₀ можно вычислять с использованием следующей формулы (Z первоначальное должно быть > 0,5):

LC=медиана значений контроля минимального сигнала

= контроль минимального сигнала: реакция без клеток

HC=медиана значений контроля максимального сигнала

= контроль максимального сигнала: реакция с клетками без соединения

%Эффект=100 - (образец - LC) / (HC - LC) x 100

%Контроль = (образец/HC) x 100

%Контрольмин = (образец - LC) / (HC - LC) x 100

Кривую наилучшего приближения можно строить методом наименьшей суммы квадратов для графика зависимости величины %Контроль от концентрации соединения. Отсюда можно получить значение IC₅₀ (концентрация ингибитора, вызывающая 50% цитотоксичность). Кроме того, можно получить оценку наклона графика в виде коэффициента Хилла.

Биологический пример 5

Исследование эффективности в отношении опухолей

Опухолевые клетки OCI-Ly3 (DSMZ, кат. № ACC 761) человеческой диффузной В-крупноклеточной лимфомы можно культивировать *in vitro* в среде RPMI с добавлением инактивированной нагреванием эмбриональной бычьей сыворотки (10% об./об.) и 2 mM L-глутамин 200 mM при 37 °C в воздушной атмосфере с 5% CO₂. Клетки можно регулярно пересевать два раза в неделю. Клетки, находящиеся в фазе экспоненциального роста, можно собирать и подсчитывать, разводить 1 : 1 в матриксе Matrigel™ (Corning Matrigel™ Matrix Basement Membrane Growth Factor Reduced) для прививки опухолевых клеток.

Самцам мышей NSG (NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ) подкожно можно прививать клетки OCI-Ly3 (10×10⁶ клеток в смеси 1 : 1 среда : Matrigel™ в объеме 200 мкл) в паховую область каждого животного. День прививки опухоли можно обозначать как день 0. Контроль размеров опухоли можно проводить дважды в неделю, начиная с седьмого дня после имплантации, пока средний объем опухоли не достигнет 169 ± 42 мм³, и в это

время мышей можно рандомизировать на экспериментальные группы по объему опухоли. Соединение или несущую среду можно вводить перорально с учетом массы тела (5 мл/кг) один или два раза в день до завершения исследования. Два раза в неделю можно регистрировать размер опухолей и массу тела.

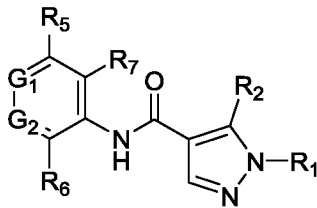
Конечными точками исследований являются ингибирование роста опухоли, максимальная опухолевая нагрузка (размер индивидуальной опухоли, равный 10% массы тела) и потеря массы тела больше 20% от массы тела в момент начала лечения. Процентное изменение массы тела можно вычислять по формуле: изменение массы тела = $[(C - I) / I] * 100$, где C представляет собой текущую массу тела, а I представляет собой массу тела при начале лечения. Размер опухоли можно измерять дважды в неделю в двух направлениях с использованием штангенциркуля, а объем можно выражать в мм^3 с использованием формулы: $V = 0,5 \times a \times b^2$, где a и b представляют собой большой и малый диаметры опухоли соответственно. Полную регрессию опухоли (CR) определяли как уменьшение опухолей до предела, который не обнаруживается при пальпации (20 мм^3). Частичную регрессию опухоли (PR) определяли как уменьшение опухолей по меньшей мере вдвое относительно исходного объема опухоли. Чтобы CR или PR расценивались как устойчивые, требовалось, чтобы CR или PR определялись минимум в течение трех или более последовательных измерений опухоли.

В соответствующих таблицах исследований приводится сводная статистика, включая среднее и стандартную ошибку среднего (SEM) по объему опухолей и различия в объеме опухоли в каждой группе для каждой временной точки. Статистический анализ различий по объему опухоли между группами можно проводить с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для повторяющихся измерений с последующим тестом Тьюки при помощи программного обеспечения GraphPad Prism версия 6.

Хотя приведенное выше описание содержит сведения о принципах настоящего изобретения с примерами, приведенными для иллюстрации, следует понимать, что практическое применение изобретения охватывает все обычные вариации, адаптации и/или модификации, входящие в объем приведенной ниже формулы изобретения и ее эквивалентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



Формула (I)

где

R₁ представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из пиразоло[1,5-*a*]пиридинила и имидазо[1,2-*a*]пиридинила; где R₁ необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из метила, этила, фтора, хлора, циано или аминокарбонила;

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

G₁ представляет собой N или C(R₄);

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

R₃ независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано, C₁₋₄ алкила, фтора, хлора, брома, метилкарбонила, метилтио, метилсульфинила и метансульфонила;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из триазиолила, 1-(метокси)этила, оксазолила, изоксазолила, пирозолила, пирролила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила и имидазолила; где R₄, отличный от 1-метоксиэтила, необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, C₁₋₄алкила, карбокси, метоксикарбонила, аминокарбонила, гидроксиметила, аминометила, (диметиламино)метила, амина, метоксиметила, трифторметила, амино(C₂₋₄алкила)амино или циано; или R₄ независимо выбран из группы, состоящей из тетрагидрофурана - 2-ила, CH₃SO₂ -, (CH₃)₂ S(=O)(=N)- и CH₃(NH=)(O=)S -;

R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фтора, хлора, брома, трифторметила, метилтио, метилсульфонила, метокси и циано;

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

R₇ представляет собой водород, метил, этил или фтор;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

2. Соединение по п. 1, в котором R₁ независимо выбран из группы, состоящей из пиразоло[1,5-*a*]пиридин-4-ила и имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-ила; где R₁ необязательно независимо замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из хлора, аминокарбонила и циано.

3. Соединение по п. 1, в котором R₁ независимо выбран из группы, состоящей из

(7-аминокарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, (7-хлор)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, (7-циано)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, (8-аминокарбонил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, (8-хлор)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, (8-циано)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, (8-фтор)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила.

4. Соединение по п. 1, в котором R_2 представляет собой трифторметил или метилсульфонил.

5. Соединение по п. 1, в котором R_3 независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано и хлора.

6. Соединение по п. 4, в котором R_3 представляет собой трифторметил.

7. Соединение по п. 1, где G_2 представляет собой N.

8. Соединение по п. 1, в котором R_4 независимо выбран из группы, состоящей из 2H-1,2,3-триазол-2-ила, оксазол-2-ила, 4-метилоксазол-2-ила, 5-метилоксазолил-2-ила, 1H-пиразол-1 ила и тетрагидрофуран-2-ила.

9. Соединение по п. 1, в котором R_4 независимо выбран из группы, состоящей из 1(*R)-метоксиэтила, 1(*S)-метоксиэтила, (*R)-тетрагидрофуран-2-ила и (*S)-тетрагидрофуран-2-ила;

10. Соединение по п. 1, в котором R_5 представляет собой водород, хлор или трифторметил.

11. Соединение по п. 1, в котором

R_1 представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из пиразоло[1,5-а]пиридинила и имидазо[1,2-а]пиридинила; где R_1 необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из метила, этила, фтора, хлора, циано или аминокарбонила;

R_2 представляет собой трифторметил или метилсульфонил;

G_1 представляет собой N или C(R_4);

G_2 представляет собой N или C(R_3); так, что в любом случае только один из G_1 и G_2 представляет собой N;

R_3 представляет собой трифторметил;

R_4 независимо выбран из группы, состоящей из триазолила, оксазол-2-ила, 4-метилоксазол-2-ила, 5-метилоксазолил-2-ила, 1H-пиразол-1 ила, 1-(метокси)этила, тетрагидрофуран-2-ила, CH_3SO_2- , $(CH_3)_2 S(=O)(=N)-$ и $CH_3(NH)=(O=)S-$;

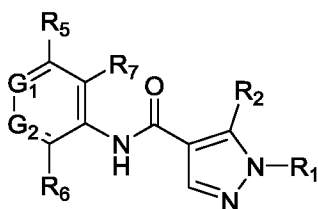
R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фтора, хлора, брома, метокси, трифторметила и циано;

R_6 представляет собой водород метил или трифторметил;

R_7 представляет собой водород, метил, этил или фтор;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

12. Соединение формулы (I),



Формула (I)

где

R_1 представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из (7-аминокарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, (7-хлор)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, (7-циано)пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ила, (8-метил)имидазо[1,2-а]пиридинила, (8-аминокарбонил)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, (8-хлор)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, (8-циано)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, (8-фтор)имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила;

R_2 представляет собой трифторметил или метилсульфонил;

G_1 представляет собой N или C(R_4);

G_2 представляет собой N или C(R_3); так, что в любом случае только один из G_1 и G_2 представляет собой N;

R_3 представляет собой трифторметил;

R_4 независимо выбран из группы, состоящей из триазол-2-ила, пиразол-1-ила, оксазол-2-ила, 4-метилоксазол-2-ила, 5-метилоксазол-2-ила, 1(R)-метоксиэтила, 1(S)-метоксиэтила, (R)-тетрагидрофуран-2-ила, (S)-тетрагидрофуран-2-ила, CH_3SO_2 -, $(CH_3)_2S(=O)(=N)$ -и $CH_3(NH=)(O=)S$ -;

R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, фтора, хлора, трифторметила и метокси;

R_6 представляет собой водород;

R_7 представляет собой водород;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

13. Соединение по п. 1, независимо выбранное из группы, состоящей из:

5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

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

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

1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-N-(6-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

N-(5-хлор-6-(оксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;

- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(5-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(4-метилоксазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 4-(5-(трифторметил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- 1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
- 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-7-карбоксамид;
- (*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- (*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- (*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- (*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- (*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- (*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- (*S)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- (*R)-N-(5-хлор-6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- (*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;
- (*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-цианопиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

(*S)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

(*R)-N-(5-хлор-6-(1-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-1-(7-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-метилпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

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

N-(6-((диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)-5-фторпиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

и

N-(5-хлор-6-(диметил(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)амино)пиридин-3-ил)-1-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид

или их фармацевтически приемлемой солевой формы.;

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по пп. 1-13 и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого эксципиента и фармацевтически приемлемого разбавителя.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, представленная в твердой дозированной форме для перорального введения.

16. Фармацевтическая композиция по п. 14, представляющая собой сироп, эликсир или суспензию.

17. Метод лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, причем указанное заболевание, синдром, состояние или расстройство зависит от ингибирования MALT1, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1.

18. Способ по п. 14, в котором указанное заболевание, синдром, состояние или расстройство выбрано из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ) и лимфомы ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПА), псориаза (Pso), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

19. Способ лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ) и лимфомы ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПА), псориаза (Pso), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического

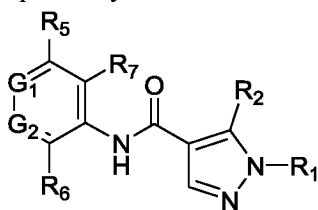
обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества композиции по п. 1.

20. Применение соединения по п. 1 для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, синдрома, расстройства или состояния, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ) и лимфомы ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПА), псориаза (Pso), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), у нуждающегося в этом субъекта.

21. Применение соединения по п. 1 для применения в способе лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (МКЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ) и лимфомы ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПА), псориаза (Pso), язвенного колита (ЯК), болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), у нуждающегося в этом субъекта.

22. Способ лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, причем указанные заболевание, синдром, состояние или расстройство зависят от ингибирования MALT1, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества (а) ингибитора MALT1 и (б) фармацевтического агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора ВТК, ингибитора SYK, ингибитора PKC, ингибитора пути PI3K, ингибитора семейства BCL, ингибитора JAK, ингибитора киназы PI3K, антитела, связывающегося с В-клеточным антигеном, агента, перенаправляющего иммунные клетки, иммуномодулирующего агента, антитела к PD1 и антитела к PD-L1;

причем указанный ингибитор MALT1 представляет собой соединение формулы (I):



Формула (I)

где

R₁ представляет собой гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из пиразоло[1,5-*a*]пиридинила и имидазо[1,2-*a*]пиридинила; где R₁ необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из метила, этила, фтора, хлора, циано или аминокарбонила;

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

G₁ представляет собой N или C(R₄);

G_2 представляет собой N или C(R_3); так, что в любом случае только один из G_1 и G_2 представляет собой N;

R_3 независимо выбран из группы, состоящей из трифторметила, циано, C_{1-4} алкила, фтора, хлора, брома, метилкарбонила, метилтио, метилсульфинила и метансульфонила;

R_4 независимо выбран из группы, состоящей из триазолила, 1-(метокси)этила, оксазолила, изоксазолила, пиразолила, пирролила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила и имидазолила; где R_4 , отличный от 1-метоксиэтила, необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, C_{1-4} алкила, карбокси, метоксикарбонила, аминокарбонила, гидроксиметила, аминометила, (диметиламино)метила, амино, метоксиметила, трифторметила, амино(C_{2-4} алкила)амино или циано;

R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, фтора, хлора, брома, трифторметила, метилтио, метилсульфонила, метокси и циано;

R_6 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, фтор, 2-метокси-этокси, хлор, циано или трифторметил;

R_7 представляет собой водород, метил, этил или фтор;
или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

23. Способ по п. 19, в котором ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб.

24. Способ по п. 19, в котором связывающееся с В-клеточным рецептором антитело представляет собой ритуксимаб.

25. Способ по п. 19, в котором иммуномодулирующий агент представляет собой даратумумаб.

По доверенности