

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046082**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.02.05**
- (21) Номер заявки  
**202190055**
- (22) Дата подачи заявки  
**2019.06.13**
- (51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 491/056* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MALT1**

---

- (31) **62/686,447**
- (32) **2018.06.18**
- (33) **US**
- (43) **2021.04.23**
- (86) **PCT/IB2019/054964**
- (87) **WO 2019/243964 2019.12.26**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)**
- (72) Изобретатель:  
**Лу Тяньбао, Коннолли Питер Дж.,  
Каммингс Максвелл Дэвид, Барбей  
Джозеф Кент, Кройттер Кевин Д. (US),  
Ву Тонгфей, Дилс Гастон Станислас  
Марселла, Тюринг Ян Виллем,  
Филиппар Ульрике (BE), Эдвардс  
Джеймс Патрик, Чэнь Фан (US)**
- (74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,  
Соколов Р.А. (RU)**
- (56) **WO-A1-2018119036  
WO-A1-2012063896  
WO-A1-2016090382  
WO-A2-2010064875  
WO-A1-2017081641**

- 
- (57) **Описаны соединения, выбранные из группы, и фармацевтические композиции для лечения заболеваний, синдромов, состояний и расстройств, которые зависят от модулирования MALT1.**
- 

**B1**

**046082**

**046082**

**B1**

### Перекрестные ссылки на смежные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент США № 62/686447, поданной 18 июня 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

### Область применения изобретения

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 NFκB. 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 NFκB: во-первых, MALT1 функционирует как каркасный белок и рекрутирует сигнальные белки NFκB, такие как TRAF6, TAB-TAK1 или NEMO-IKKα/β; и, во-вторых, MALT1 в качестве цистеиновой протеазы расщепляет и таким образом деактивирует негативные регуляторы сигнального пути NFκB, такие как RelB, A20 или CYLD. Итоговой конечной точкой активности MALT1 является транслокация комплекса транскрипционных факторов NFκB в ядро и активация сигнализации NFκB (Jaworski et al., *Cell Mol Life Science* 2016, 73, 459-473).

Конститутивная активация сигнального пути NFκB 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 NFκB 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 NFκB при ABC-DLBCL. MALT1 находится ниже ВТК на сигнальном пути NFκB, 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 NFκB (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 NFκB. Более того, было показано, что API2-MALT1 отщепляет и формирует стабильный, конститутивно активный фрагмент NFκB-индуцирующей киназы (NIK), тем самым активируя неканонический путь NFκB (Rosebeck et al., *Science*, 2011, 331, 468-472).

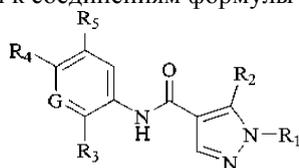
Было показано, что наряду с лимфомами, MALT1 играет важную роль в врожденном и адаптивном иммунитете (Jaworski M., et al., *Cell Mol Life Sci.* 2016). Ингибитор MALT1-протеазы может ослаблять наступление и прогрессирование экспериментального аллергического энцефаломиелита у мышей - мышинной модели рассеянного 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 мультиорган-

ное 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 R<sub>1</sub> выбран из группы, состоящей из:

i) фенила, замещенного от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из 1-метоксиэтила, C<sub>1-4</sub>алкила, изопропила, метокси, хлора, фтора, брома, метансульфонил, циклопропила, метилтио, трифторметила, amino, метиламино и циано;

ii) пяти-шестичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) независимо замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-4</sub>алкила, метокси, фтора, хлора, брома, циано, amino, метиламино, метансульфонил, метилтио, тетрагидрофуран-2-ила, фуран-2-ила, 5,6-дигидро-1,4-диоксин-2-ила, 1,4-диоксан-2-ила, трифторметила, 3-гидроксиазетидин-1-ила или N-оксида; и

iii) бициклической кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 1-оксоизоиндолин-4-ила, 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ила, индолин-4-ила, 1-метилиндолин-4-ила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-8-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ила;

R<sub>2</sub> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила, 1-метоксиэтила, дифторметила, фтора, хлора, брома, циано, метилтио, метилсульфонил и трифторметила;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или метил;

G представляет собой N или CH;

R<sub>4</sub> представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий от двух до четырех гетероатомов, выбранных из O и N, или шестичленный гетероарил, содержащий от одного до двух N; причем указанный R<sub>4</sub> необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino, фтора, хлора, брома, циано, C<sub>1-4</sub>алкила и R<sub>a</sub>-(C<sub>1-4</sub>)алкила; где R<sub>a</sub> независимо выбран из гидроксид, метокси, диметиламино или amino;

R<sub>5</sub> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, брома, метокси, метансульфонил, циано, метила или трифторметила;

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 заболева-

ния, синдрома, состояния или нарушения у субъекта, включая млекопитающее и/или человека, у которого заболевание, синдром или состояние зависит от ингибирования MALT1, включая, без ограничений, онкологические и/или иммунологические заболевания, с использованием соединения формулы (I).

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

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

Примерами изобретения являются способы лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, опосредованного MALT1, выбранного из группы, состоящей из лимфомы, лейкемии, карциномы и саркомы, например неходжкинская лимфома (NHL), В-клеточная NHL, 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, хронический лимфоцитарный лейкоз (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 GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль), причем способ включает в себя 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 MALT 1, выбранного из группы, состоящей из лимфомы, лейкемии, карциномы и саркомы, например, неходжкинская лимфома (NHL), В-клеточная NHL, 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, хронический лимфоцитарный лейкоз (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 GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы (I) для лечения заболевания, синдрома, состояния или расстройства, зависящего от ингибирования MALT1, выбранных из группы, состоящей из лимфомы, лейкемии, карциномы и саркомы, например, неходжкинская лимфома (NHL), В-клеточная NHL, 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, хронический лимфоцитарный лейкоз (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 GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

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

В другом варианте осуществления 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**

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, C<sub>1-8</sub>) 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 (C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>амино-, C<sub>1-6</sub>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 нафталинил.

Термин "гетероарил" обозначает ароматическую моноциклическую или ароматическую бициклическую кольцевую систему, имеющую 5-10 членов кольца, которая содержит атомы углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Термин "гетероарил" также включает ароматические 5- или 6-членные кольца, причем кольцо состоит из атомов углерода и имеет по меньшей мере один член-гетероатом. Приемлемые гетероатомы включают атомы азота, кислорода и серы. В случае 5-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит один член, представляющий собой атом азота, кислорода или серы, а также до 3 дополнительных атомов азота. В случае 6-членных колец гетероарильное кольцо предпочтительно содержит от 1 до 3 атомов азота. В случае когда 6-членное кольцо имеет 3 атома азота, максимум 2 атома азота 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.

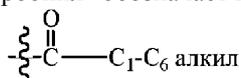
Термин "атом галогена" или "галоген" обозначает атомы фтора, хлора, брома и йода.

Термин "карбоксил" 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 того, что стереоцентр имеет чистую, но неизвестную абсолютную конфигурацию. 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 "MALT 1-опосредованный" относится к любому заболеванию, синдрому, состоянию или расстройству, которое могло бы возникнуть в отсутствие MALT1, но может возникнуть в присутствии MALT 1. К приемлемым примерам заболевания, синдрома, состояния или расстройства, опосредованного MALT1, относятся, без ограничений, лимфомы, лейкемии, карциномы и саркомы, например неходжкинская лимфома (NHL), В-клеточная NHL, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (МКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), лимфома ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (МАЛТ), лимфома маргинальной зоны, Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ), макроглобулинемия Вальденстрема, лимфобластная Т-клеточная лейкомия, хроническая миелогенная лейкомия (ХМЛ), волосатоклеточная лейкомия, острая лимфобластная Т-клеточная лейкомия, плазмацитома, иммунобластная крупноклеточная лейкомия, мегакариобластная лейкомия, острая мегакариоцитарная лейкомия, промиелоцитарная лейкомия, эритролейкемия, опухоли мозга (глиомы), глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легкого, включая немелкоклеточный, рак желудка, рак эндометрия, меланома, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почек, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичек, саркома Юинга, рабдомиосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

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

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

расстройства или развития заболевания, состояния, синдрома или расстройства.

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

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

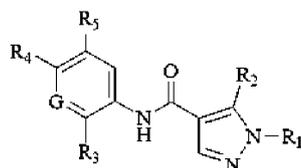
В другом варианте осуществления зависимое от MALT1 или опосредованное MALT1 заболевание или состояние выбрано из видов рака гематопозитического происхождения или солидных опухолей, таких как хроническая миелогенная лейкемия, миелоидная лейкемия, не-ходжкинская лимфома и другие В-клеточные лимфомы.

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

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I)



Формула (I)

где A) R<sub>1</sub> независимо выбран из группы, состоящей из:

i) фенила, замещенного от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>-алкила, метокси, хлора, фтора, брома, циклопропила, метилтио, amino, метиламино и циано;

ii) пяти-шестичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) независимо замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-4</sub>-алкила, метокси, фтора, хлора, брома, циано, amino, метиламино, метансульфонил, метилтио, фуран-2-ила, 5,6-дигидро-1,4-диоксин-2-ила, 1,4-диоксан-2-ила, трифторметила, 3-гидрокси-

азетидин-1-ила, пиримидин-2-ила или тетрагидрофуран-2-ила; и

бициклической кольцевой системы, независимо выбранной из группы, состоящей из 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 1-оксоизоиндолин-4-ила, индолин-4-ила, 1-метилиндолин-4-ила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ила;

В) R<sub>1</sub> независимо выбран из группы, состоящей из:

i) фенила, замещенного от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, метокси, хлора, фтора, брома и циано;

ii) пяти-шестичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) независимо замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из C1-4алкила, фтора, хлора, циано, amino или метиламино; и

iii) бициклической кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила и бензо[d][1,3]диоксол-4-ила;

С) R<sub>1</sub> независимо выбран из группы, состоящей из

i) фенила, замещенного от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, метокси, хлора, фтора и циано;

ii) пяти-шестичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) независимо замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из C1-4алкила, фтора, хлора, циано и amino; и

iii) бициклической кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила и бензо[d][1,3]диоксол-4-ила;

Д) R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, состоящей из 2-амино-5-метилпиридин-4-ила, 6-амино-5-фторпиридин-2-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила, 6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ила, 6-амино-5-хлорпиридин-2-ила, 6-амино-5-цианопиридин-2-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 4-циано-2-метилфенила, 4-хлор-2-метилфенила, 3-хлорпиридин-4-ила, 2-бром-4-фторфенила, 2-хлор-4-фторфенила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 4-фтор-2-метоксифенила, 2-метилфенила, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 2-хлор-3,4-дифторфенила, 2-хлор-3-фторфенила, 4-фтор-2-метилфенила, 6-амино-3-метилпиридин-2-ила, 5-фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ила, 3-фтор-2-метилфенила, 3,4-дифтор-2-метилфенила, 4-цианофенила, 2-метоксипиридин-3-ила, 3-бром-5-фторпиридин-2-ила, 3,4-дихлорпиридин-2-ила, 2,3-диметилпиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 3,5-дихлорпиридин-4-ила, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ила, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ила, 5-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 2-хлор-5-фторфенила, 2-хлор-4,6-дифторфенила, 2-циклопропилфенила, 2-фтор-6-метилфенила, 2,6-дихлор-4-фторфенила, 5-фтор-2-метилфенила, 3-хлор-5-фторпиридин-2-ила, 4-фторфенила, 2-хлор-4-цианофенила, 2,4-дифторфенила, 5-фтор-3-метилпиридин-2-ила, 2-хлорфенила, 4-амино-3-хлорпиридин-2-ила, 1-метилиндолин-4-ила, индолин-4-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ила, 1-оксоизоиндолин-4-ила, 2-(метилтио)фенила, 2-амино-3-метилпиридин-4-ила, 3-метилпиридин-4-ила, 2,4,6-трифторфенила, 6-амино-3-хлорпиридин-2-ила, 6-амино-4-метилпиридин-2-ила, 6-аминопиридин-2-ила и 5-метил-2(\*R)-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-4-ила;

Е) R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, состоящей из 2-амино-5-метилпиридин-4-ила, 6-амино-5-фторпиридин-2-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила, 6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ила, 6-амино-5-хлорпиридин-2-ила, 6-амино-5-цианопиридин-2-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 4-циано-2-метилфенила, 4-хлор-2-метилфенила, 3-хлорпиридин-4-ила, 2-бром-4-фторфенила, 2-хлор-4-фторфенила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 4-фтор-2-метоксифенила, 2-метилфенила, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 2-хлор-3,4-дифторфенила, 2-хлор-3-фторфенила, 4-фтор-2-метилфенила, 6-амино-3-метилпиридин-2-ила, 5-фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ила, 3-фтор-2-метилфенила, 3,4-дифтор-2-метилфенила и 4-цианофенила;

Ф) R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, состоящей из 2-амино-5-метилпиридин-4-ила, 6-амино-5-фторпиридин-2-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила, 6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ила, 6-амино-5-хлорпиридин-2-ила, 6-амино-5-цианопиридин-2-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 4-циано-2-метилфенила и 4-хлор-2-метилфенила;

Г) R<sub>2</sub> независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора, брома, циано и трифторметила;

Н) R<sub>2</sub> независимо выбран из группы, состоящей из метила и трифторметила;

И) R<sub>3</sub> представляет собой H;

Ж) G представляет собой N;

К) G представляет собой CH;

Л) R<sub>4</sub> представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий от двух до четырех гетероатомов, выбранных из O и N, или шестичленный гетероарил, содержащий от одного до двух гетероатомов N; причем указанный R<sub>4</sub> необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino, фтора, хлора и метила;

М) R<sub>4</sub> представляет собой пяти- или шестичленный гетероарил, независимо выбранный из группы,

состоящей из триазиолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила, имидазолила и 2-аминопиримидин-4-ила;

N) R<sub>4</sub> представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил;

O) R<sub>5</sub> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, брома, циано, метила и трифторметила;

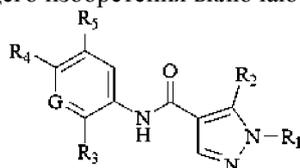
P) R<sub>5</sub> независимо выбран из группы, состоящей из хлора, циано, метила и трифторметила;

Q) R<sub>5</sub> независимо выбран из группы, состоящей из хлора и циано;

и любую комбинацию вариантов осуществления A)-Q), описанных выше, при условии, что понятно, что исключены комбинации, в которых объединены различные варианты осуществления одного и того же заместителя;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I)



Формула (I)

где R<sub>1</sub> независимо выбран из группы, состоящей из:

i) фенила, замещенного от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила, метокси, хлора, фтора, брома, циклопропила, метилтио и циано;

ii) пяти-шестичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) независимо замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-4</sub>алкила, метокси, фтора, хлора, брома, циано, amino, метиламино или тетрагидрофуран-2-ила; и

iii) бициклической кольцевой системы, независимо выбранной из группы, состоящей из 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 1-оксоизоиндолин-4-ила, индолин-4-ила, 1-метилиндолин-4-ила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ила;

R<sub>2</sub> независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора, брома, циано и трифторметила;

R<sub>3</sub> представляет собой водород или метил;

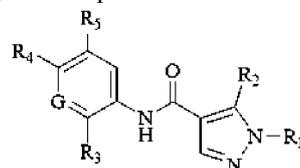
G представляет собой N или CH;

R<sub>4</sub> представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий от двух до четырех гетероатомов, выбранных из O и N, или шестичленный гетероарил, содержащий от одного до двух N; причем указанный R<sub>4</sub> необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino, фтора, хлора и метила;

R<sub>5</sub> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, брома, циано, метила и трифторметила;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I)



Формула (I)

где R<sub>1</sub> независимо выбран из группы, состоящей из:

i) фенила, замещенного от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, метокси, хлора, фтора, брома и циано;

ii) пяти-шестичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) независимо замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-4</sub>алкила, фтора, хлора, циано, amino и метиламино; и

iii) бициклической кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила и бензо[d][1,3]диоксол-4-ила;

R<sub>2</sub> независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора, брома, циано и трифторметила;

R<sub>3</sub> представляет собой водород;

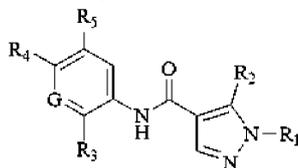
G представляет собой N или CH;

R<sub>4</sub> представляет собой пятичленный гетероарил, содержащий от двух до четырех гетероатомов, выбранных из O и N, или шестичленный гетероарил, содержащий от одного до двух N; причем указанный R<sub>4</sub> необязательно независимо замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из amino, фтора, хлора и метила;

R<sub>5</sub> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, брома, циано, метила и трифторметила;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I)



Формула (I)

где R<sub>1</sub> независимо выбран из группы, состоящей из:

i) фенила, замещенного от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, метокси, хлора, фтора и циано;

ii) пяти-шестичленного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; так, что не более чем один гетероатом представляет собой O или S; причем указанный гетероарил по п. ii) независимо замещен одним или тремя заместителями, независимо выбранными из C1-4алкила, фтора, хлора, циано и amino; и

iii) бициклической кольцевой системы, независимо выбранной из группы, состоящей из [1,3]диоксо[4,5-b]пиридин-7-ила и бензо[d][1,3]диоксол-4-ила;

R<sub>2</sub> независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора, брома, циано и трифторметила;

R<sub>3</sub> представляет собой водород;

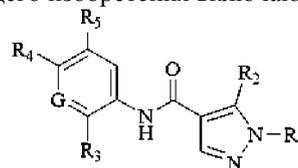
G представляет собой N или CH;

R<sub>4</sub> представляет собой пяти- или шестичленный гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из триазиолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила, имидазолила и 2-аминопиримидин-4-ила;

R<sub>5</sub> независимо выбран из группы, состоящей из хлора, циано, метила и трифторметила;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I)



Формула (I)

где R<sub>1</sub> независимо выбран из группы, состоящей из 2-амино-5-метилпиридин-4-ила, 6-амино-5-фторпиридин-2-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила, 6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ила, 6-амино-5-хлорпиридин-2-ила, 6-амино-5-цианопиридин-2-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 4-циано-2-метилфенила, 4-хлор-2-метилфенила, 3-хлорпиридин-4-ила, 2-бром-4-фторфенила, 2-хлор-4-фторфенила, [1,3]диоксо[4,5-b]пиридин-7-ила, 4-фтор-2-метоксифенила, 2-метилфенила, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 2-хлор-3,4-дифторфенила, 2-хлор-3-фторфенила, 4-фтор-2-метилфенила, 6-амино-3-метилпиридин-2-ила, 5-фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ила, 3-фтор-2-метилфенила, 3,4-дифтор-2-метилфенила, 4-цианофенила, 2-метоксипиридин-3-ила, 3-бром-5-фторпиридин-2-ила, 3,4-дихлорпиридин-2-ила, 2,3-диметилпиридин-4-ила, 3-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 3,5-дихлорпиридин-4-ила, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ила, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ила, 5-хлор-2-метилпиридин-4-ила, 2-хлор-5-фторфенила, 2-хлор-4,6-дифторфенила, 2-циклопропилфенила, 2-фтор-6-метилфенила, 2,6-дихлор-4-фторфенила, 5-фтор-2-метилфенила, 3-хлор-5-фторпиридин-2-ила, 4-фторфенила, 2-хлор-4-цианофенила, 2,4-дифторфенила, 5-фтор-3-метилпиридин-2-ила, 2-хлорфенила, 4-амино-3-хлорпиридин-2-ила, 1-метилндолин-4-ила, индолин-4-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ила, 1-оксоиндолин-4-ила, 2-(метилтио)фенила, 2-амино-3-метилпиридин-4-ила, 3-метилпиридин-4-ила, 2,4,6-трифторфенила, 6-амино-3-хлорпиридин-2-ила, 6-амино-4-метилпиридин-2-ила, 6-аминопиридин-2-ила и 5-метил-2(\*R)-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-4-ила;

R<sub>2</sub> независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора, брома, циано и трифторметила;

R<sub>3</sub> представляет собой водород;

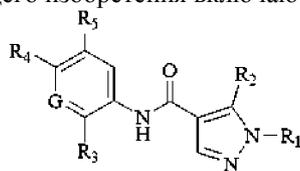
G представляет собой N или CH;

R<sub>4</sub> представляет собой пяти- или шестичленный гетероарил, независимо выбранный из группы, со-

стоящей из триазиолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила, имидазолила и 2-аминопиримидин-4-ила;

$R_5$  независимо выбран из группы, состоящей из хлора, циано, метила и трифторметила; или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I)



Формула (I)

где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из 2-амино-5-метилпиридин-4-ила, 6-амино-5-фторпиридин-2-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила, 6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ила, 6-амино-5-хлорпиридин-2-ила, 6-амино-5-цианопиридин-2-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 4-циано-2-метилфенила, 4-хлор-2-метилфенила, 3-хлорпиридин-4-ила, 2-бром-4-фторфенила, 2-хлор-4-фторфенила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 4-фтор-2-метоксифенила, 2-метилфенила, 2-амино-3-хлорпиридин-4-ила, 2-хлор-3,4-дифторфенила, 2-хлор-3-фторфенила, 4-фтор-2-метилфенила, 6-амино-3-метилпиридин-2-ила, 5-фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ила, 3-фтор-2-метилфенила, 3,4-дифтор-2-метилфенила и 4-цианфенила;

$R_2$  независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора, брома, циано и трифторметила;

$R_3$  представляет собой водород;

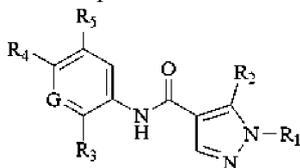
G представляет собой N или CH;

$R_4$  представляет собой пяти- или шестичленный гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из триазиолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила, имидазолила и 2-аминопиримидин-4-ила;

$R_5$  независимо выбран из группы, состоящей из хлора и циано;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I):



Формула (I)

где  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из 2-амино-5-метилпиридин-4-ила, 6-амино-5-фторпиридин-2-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила, 6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ила, 6-амино-5-хлорпиридин-2-ила, 6-амино-5-цианопиридин-2-ила, 2-амино-5-хлорпиридин-4-ила, 4-циано-2-метилфенила и 4-хлор-2-метилфенила;

$R_2$  независимо выбран из группы, состоящей из метила, хлора, брома, циано и трифторметила;

$R_3$  представляет собой водород;

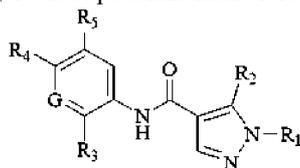
G представляет собой N или CH;

$R_4$  представляет собой пяти- или шестичленный гетероарил, независимо выбранный из группы, состоящей из триазиолила, оксазолила, пиразолила, тиазолила, тетразолила, оксадиазолила, имидазолила и 2-аминопиримидин-4-ила;

$R_5$  независимо выбран из группы, состоящей из хлора и циано;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I)



Формула (I)

где  $R_1$  независимо выбран из группы, состоящей из:

i) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из 1-метоксиэтила,  $C_{(1-4)}$ алкила, метокси, хлора, фтора, брома, метансульфонила, циклопропила, метилтио, трифторметила, amino и циано;

ii) 4-метилпиридазин-3-ила, пиримидинила, пиразинила или пиридинила, причем указанный пиридинил необязательно замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы,

состоящей из  $C_{(1-4)}$ алкила, метокси, фтора, хлора, брома, циано, amino, метиламино, тетрагидрофуран-2-ила, фуран-2-ила, 5,6-дигидро-1,4-диоксин-2-ила, 1,4-диоксан-2-ила, трифторметила, 3-гидроксиазетидин-1-ила, N-оксидо и аминокарбонила; и

iii) бициклической кольцевой системы, независимо выбранной из группы, состоящей из 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 1-оксоизоиндолин-4-ила, 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ила, индолин-4-ила, 1-метилиндолин-4-ила, 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ила;

$R_2$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила, 1-метоксиэтила, дифторметила, фтора, хлора, брома, циано, метилтио, метилсульфонила и трифторметила;

$R_3$  представляет собой водород или  $C_{(1-4)}$ алкил;

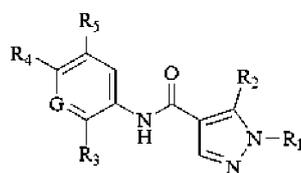
G представляет собой N или CH;

$R_4$  представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил;

$R_5$  независимо выбран из группы, состоящей из хлора, брома, циано,  $C_{(1-4)}$ алкила или трифторметила;

или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают соединение формулы (I)



Формула (I)

где  $R_1$  независимо выбран из группы, состоящей из:

iv) фенила, необязательно замещенного от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из 1-метоксиэтила, метила, изопропила, метокси, хлора, фтора, брома, метансульфонила, циклопропила, метилтио, трифторметила, amino и циано;

v) 4-метилпиридазин-3-ила, пиримидинила, пиразинила или пиридинила, причем указанный пиридинил необязательно замещен от одного до трех заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, метокси, фтора, хлора, брома, циано, amino, метиламино, тетрагидрофуран-2-ила, фуран-2-ила, 5,6-дигидро-1,4-диоксин-2-ила, 1,4-диоксан-2-ила, трифторметила, 3-гидроксиазетидин-1-ила, N-оксидо и аминокарбонила; и

vi) бициклической кольцевой системы, независимо выбранной из группы, состоящей из 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ила, [1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ила, 1-оксоизоиндолин-4-ила, 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ила, индолин-4-ила, 1-метилиндолин-4-ила, 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ила, бензо[d][1,3]диоксол-4-ила и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ила;

$R_2$  независимо выбран из группы, состоящей из дифторметила, фтора и трифторметила;

$R_3$  представляет собой водород или метил;

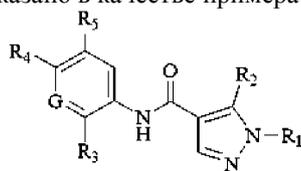
G представляет собой N или CH;

$R_4$  представляет собой 2H-1,2,3-триазол-2-ил;

$R_5$  независимо выбран из группы, состоящей из хлора, брома, циано или трифторметила;

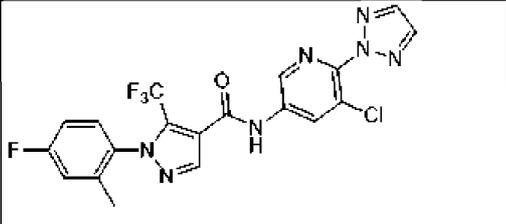
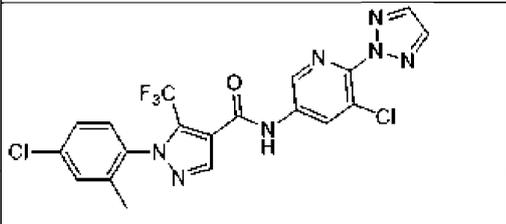
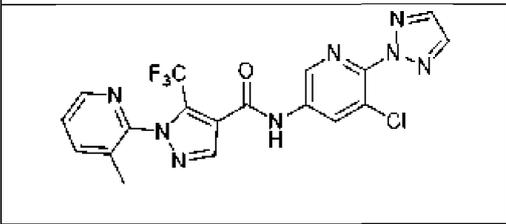
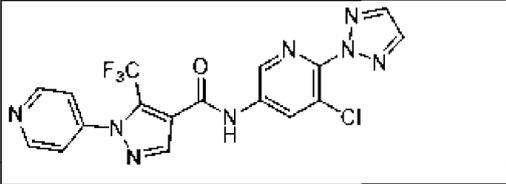
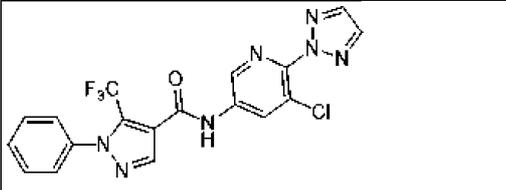
или их энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую солевую форму.

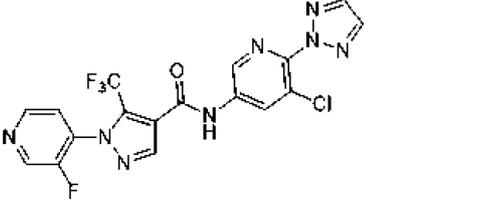
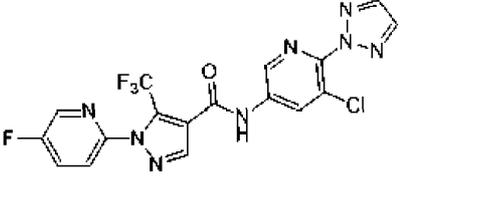
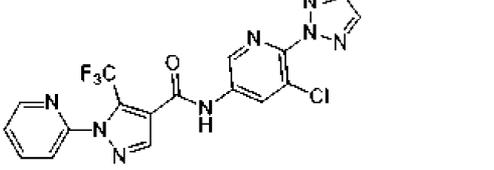
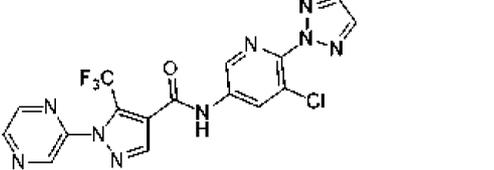
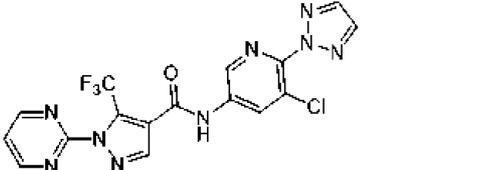
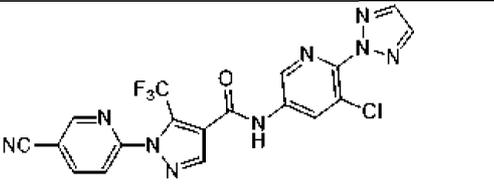
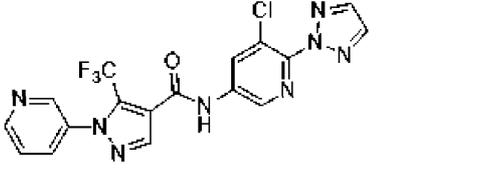
Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают соединения формулы (I), определенные в настоящем документе, или их энантиомер, диастереомер, сольват или фармацевтически приемлемую солевую форму, как указано в качестве примера в перечне в табл. 1 ниже.



Формула (I)

Таблица 1

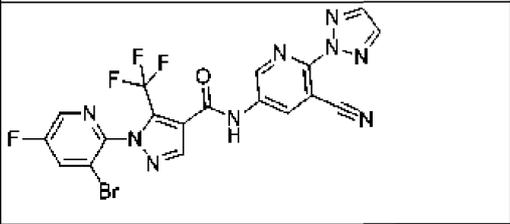
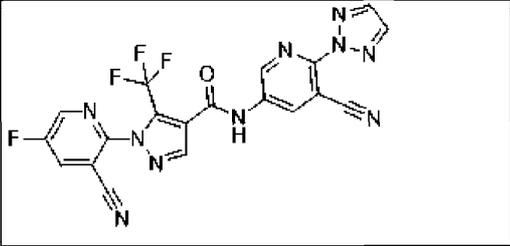
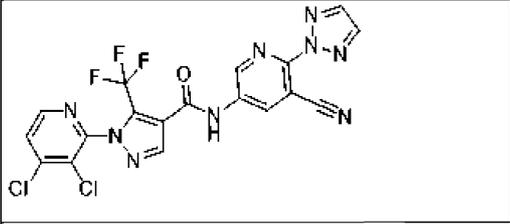
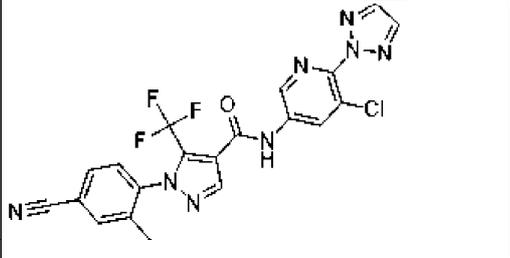
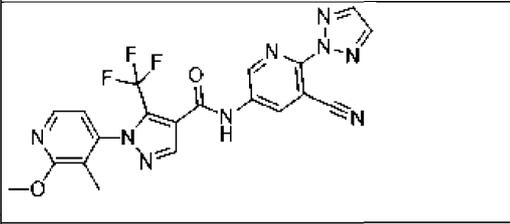
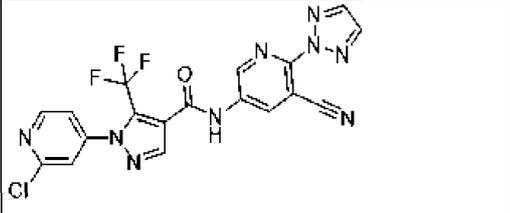
Структура	Соед. №	Название
	1	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	2	1-(4-Хлор-2-метилфенил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	3	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	4	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	5	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-фенил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид

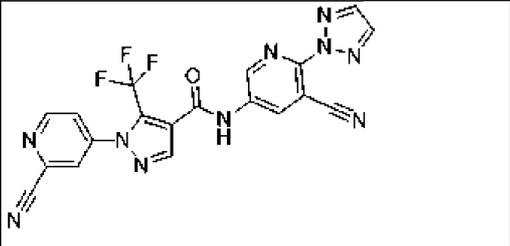
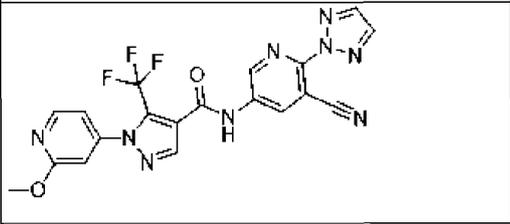
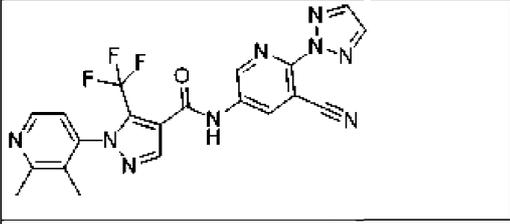
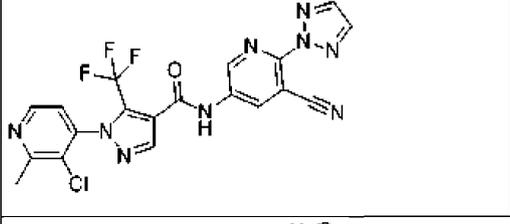
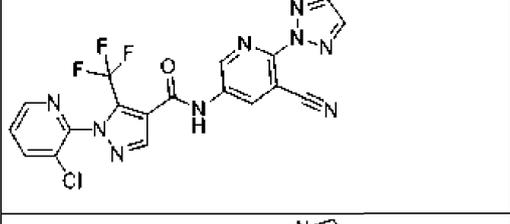
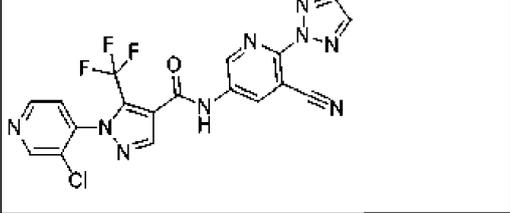
	6	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	7	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	8	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	9	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиразин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	10	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	11	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	12	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид

	13	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	14	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	15	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	16	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	17	N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-цианопиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	18	N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
	19	N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-цианофенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид

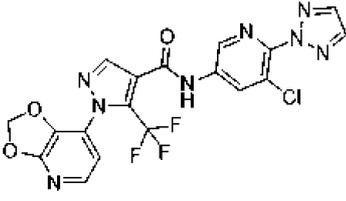
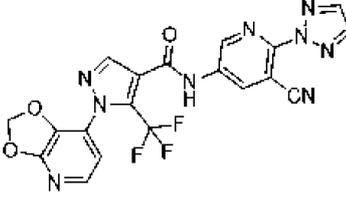
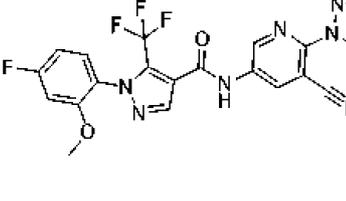
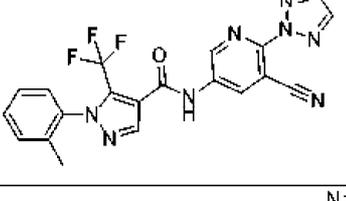
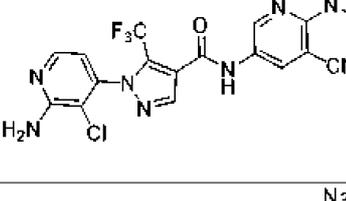
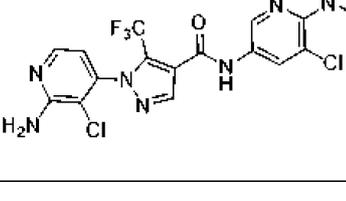
	20	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	21	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-цианофенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	22	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	23	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	24	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	25	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	26	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид

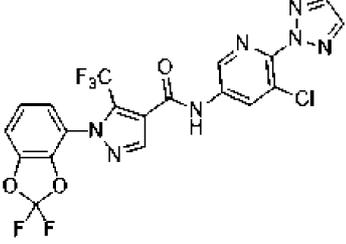
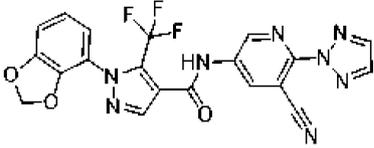
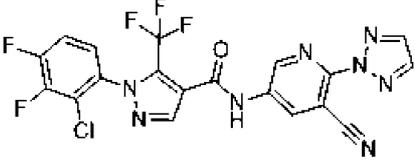
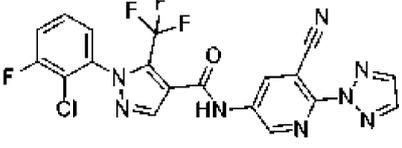
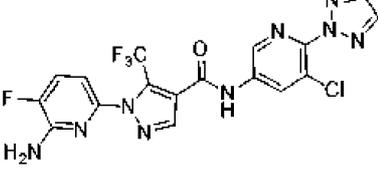
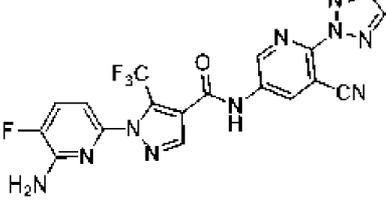
	27	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(п-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	28	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(м-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	29	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(о-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	30	1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	31	1-(3-хлор-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	32	1-(3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	33	1-(3-Циано-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

	<p><b>34</b></p> <p>1-(3-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>35</b></p> <p>1-(3-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>36</b></p> <p>N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дихлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбокс</p>
	<p><b>37</b></p> <p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-циано-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>38</b></p> <p>N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>39</b></p> <p>1-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

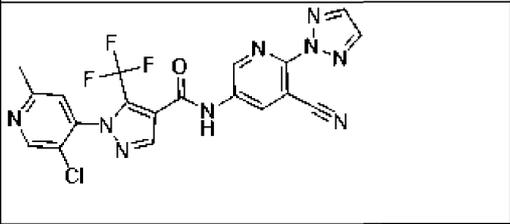
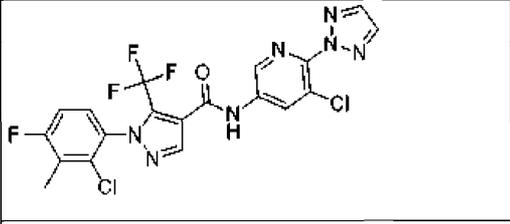
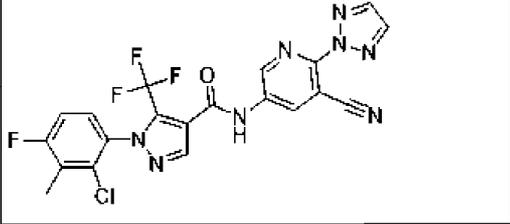
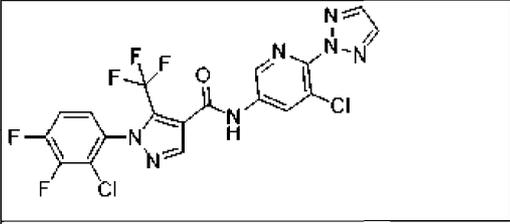
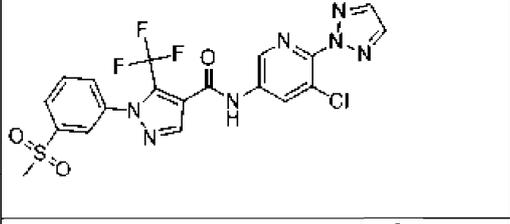
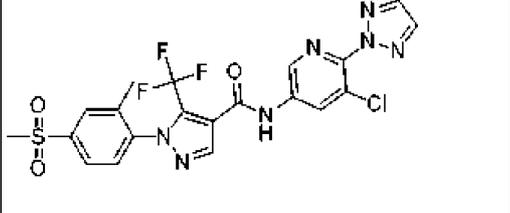
	40	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-циано-4-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	41	N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метокси-4-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	42	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,3-диметил-4-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	43	1-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	44	1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	45	1-(3-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

	46	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	47	1-(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	48	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	49	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	50	1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	51	1-(2-хлор-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

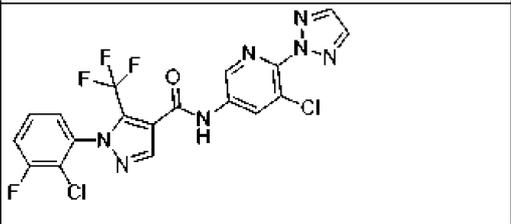
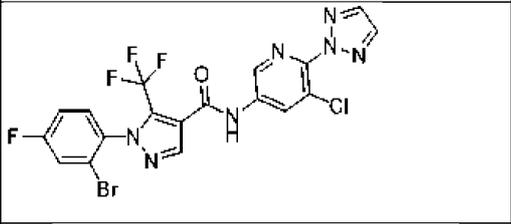
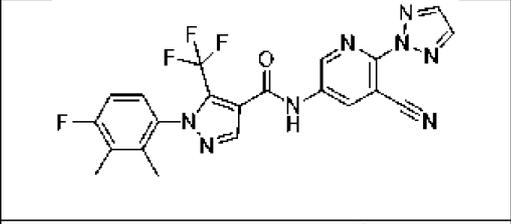
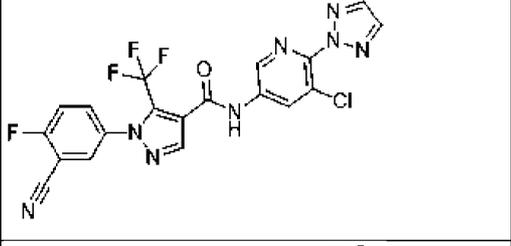
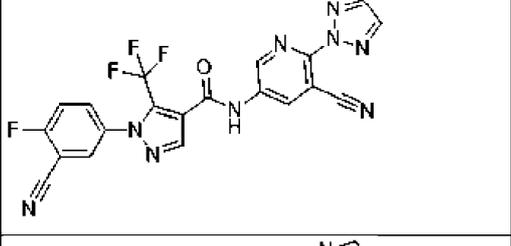
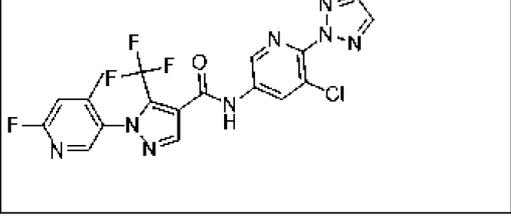
	<p><b>52</b></p> <p>1-([1,3]диоксо[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)-<i>N</i>-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>53</b></p> <p>1-([1,3]диоксо[4,5-<i>b</i>]пиридин-7-ил)-<i>N</i>-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>54</b></p> <p><i>N</i>-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>55</b></p> <p><i>N</i>-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(<i>o</i>-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>56</b></p> <p>1-(2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)-<i>N</i>-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>57</b></p> <p>1-(2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)-<i>N</i>-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

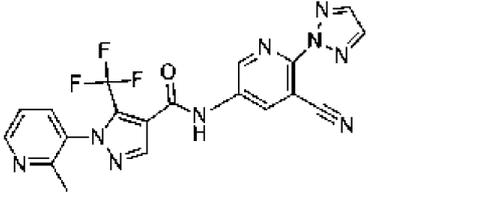
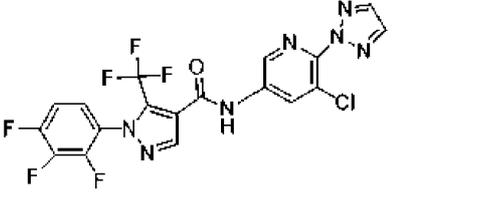
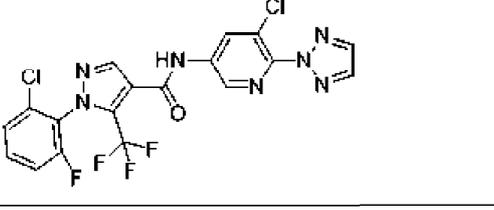
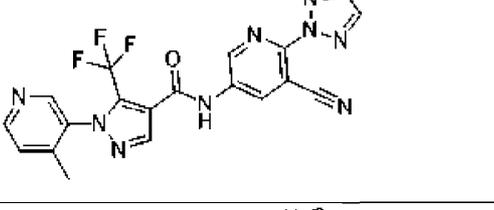
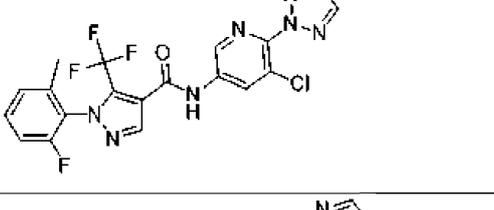
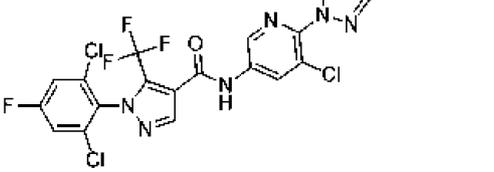
	58	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	59	1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	60	1-(2-хлор-3,4-дифторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	61	1-(2-хлор-3-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	62	1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	63	1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

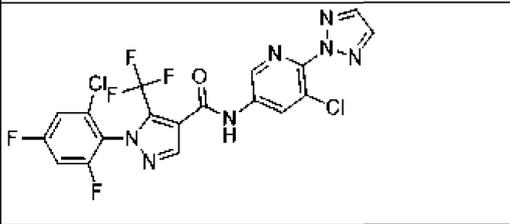
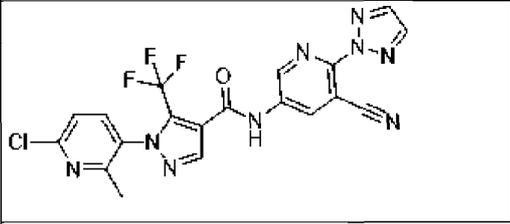
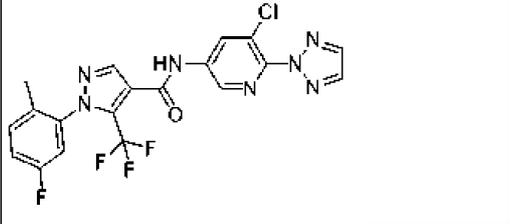
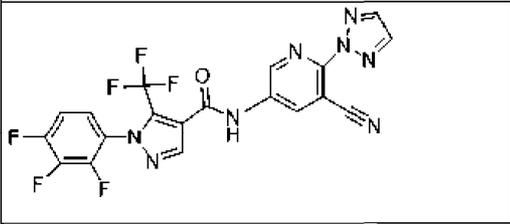
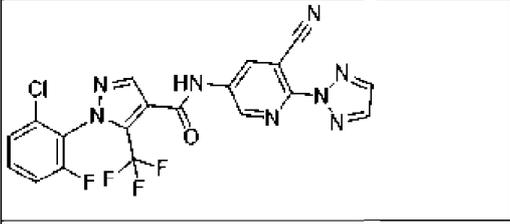
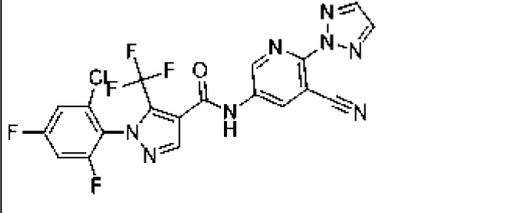
	<p><b>64</b></p>	<p>N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>65</b></p>	<p>1-(3-хлор-4-метоксипиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>66</b></p>	<p>1-(3-хлор-4-метоксипиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>67</b></p>	<p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>68</b></p>	<p>1-(5-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>69</b></p>	<p>1-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

	<p><b>70</b></p> <p>1-(5-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>71</b></p> <p>1-(2-хлор-4-фтор-3-метилфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>72</b></p> <p>1-(2-хлор-4-фтор-3-метилфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>73</b></p> <p>1-(2-хлор-3,4-дифторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>74</b></p> <p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>75</b></p> <p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метил-4-(метилсульфонил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

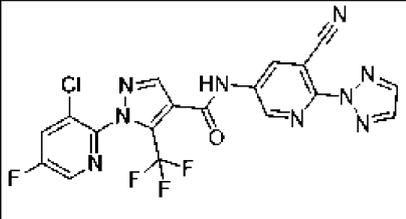
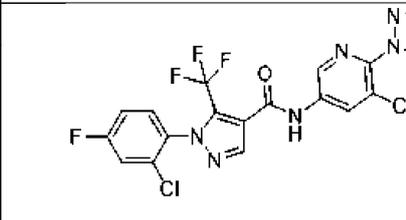
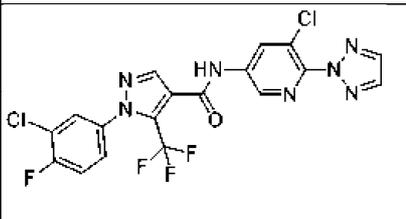
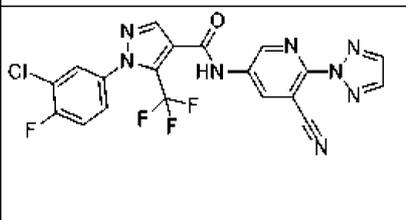
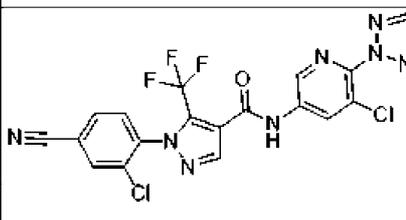
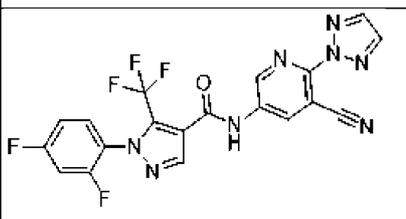
	76	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	77	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2,3-диметилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	78	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	79	1-(2-хлор-5-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	80	1-(2-хлор-5-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	81	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

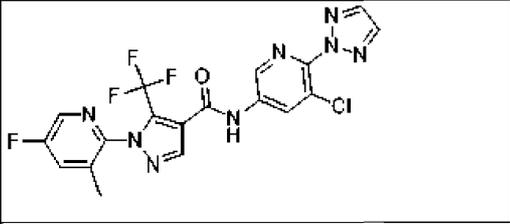
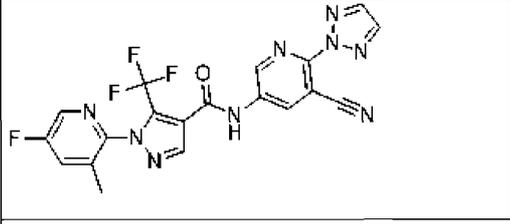
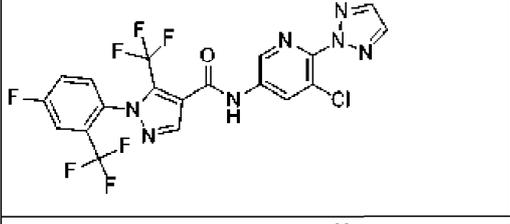
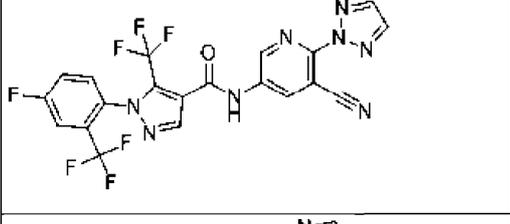
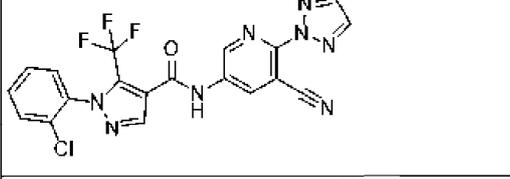
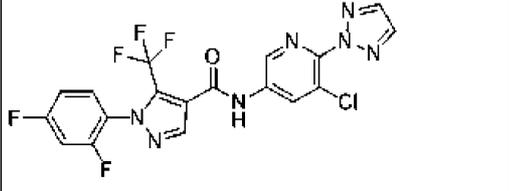
	<p><b>82</b> 1-(2-хлор-3-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>83</b> 1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>84</b> N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2,3-диметилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>85</b> N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-циано-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>86</b> 1-(3-циано-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>87</b> N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фтор-4-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

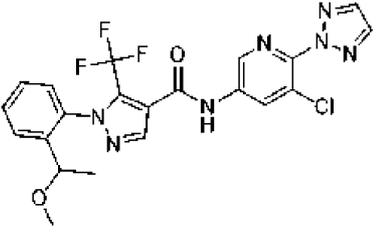
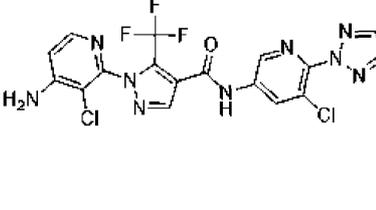
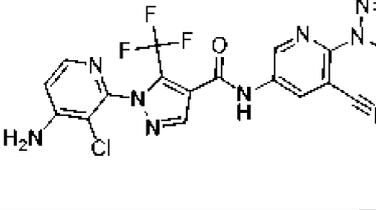
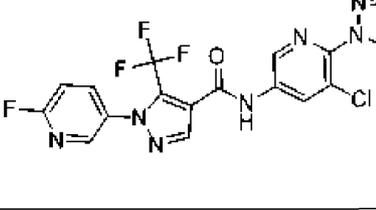
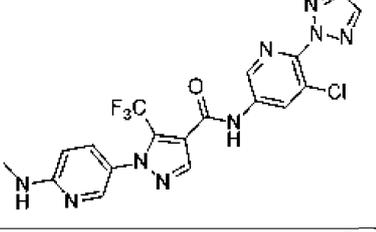
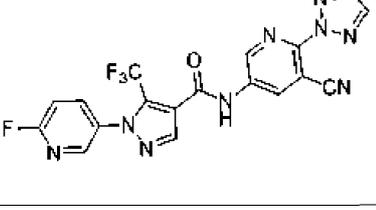
	88	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	89	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1-(2,3,4-трифторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	90	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-хлор-6-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	91	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	92	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фтор-6-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	93	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

	<p><b>94</b></p> <p>1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>95</b></p> <p>1-(6-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>96</b></p> <p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>97</b></p> <p>N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1-(2,3,4-трифторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>98</b></p> <p>1-(2-хлор-6-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>99</b></p> <p>1-(2-хлор-4,6-дифторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

	100	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-циклопропилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	101	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фтор-6-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	102	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	103	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	104	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	105	1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

	<p><b>106</b></p>	<p>1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>107</b></p>	<p>1-(2-хлор-4-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>108</b></p>	<p>1-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>109</b></p>	<p>1-(3-хлор-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>110</b></p>	<p>1-(2-хлор-4-цианофенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>111</b></p>	<p>N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

	<p><b>112</b></p>	<p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>113</b></p>	<p>N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>114</b></p>	<p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>115</b></p>	<p>N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>116</b></p>	<p>1-(2-хлорфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>117</b></p>	<p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

	118	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(1-метоксиэтил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	119	1-(4-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	120	1-(4-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	121	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	122	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	123	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(фтор)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

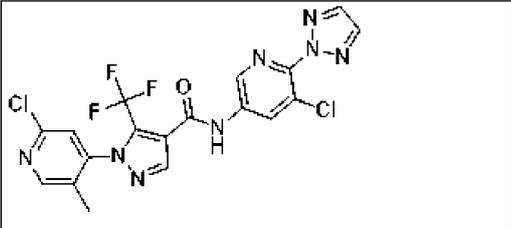
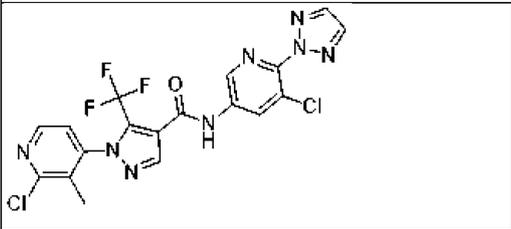
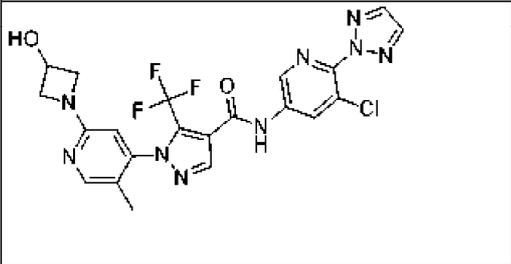
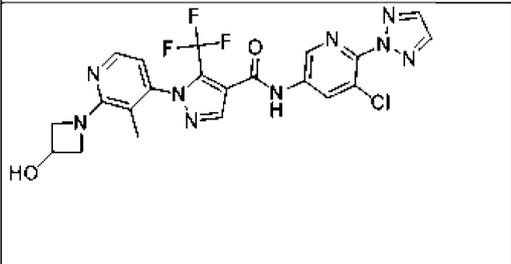
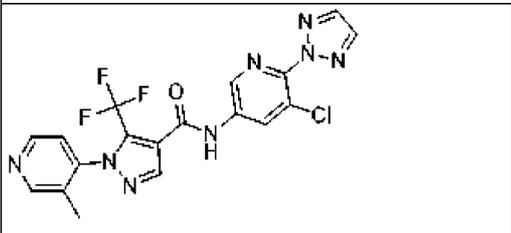
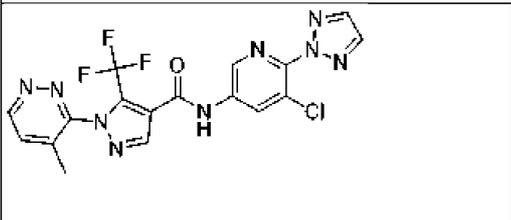
	<p><b>124</b> N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>125</b> 1-(6-аминопиридин-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>126</b> 1-(4-циано-2-метилфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>127</b> N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>128</b> N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>129</b> N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

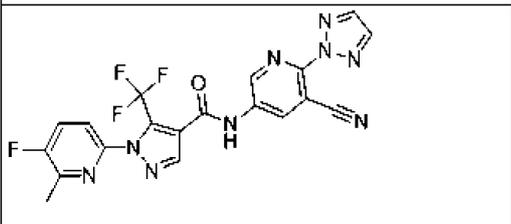
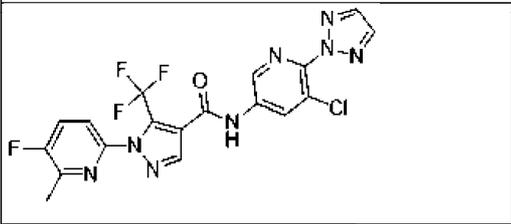
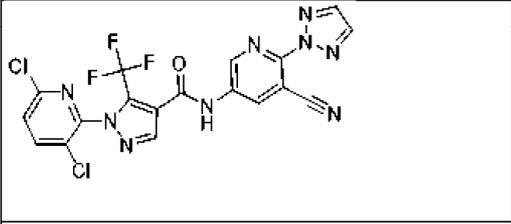
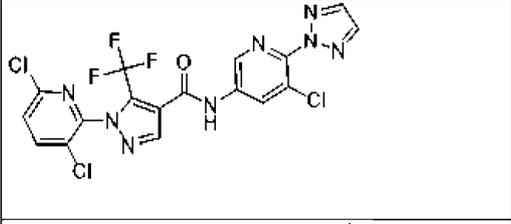
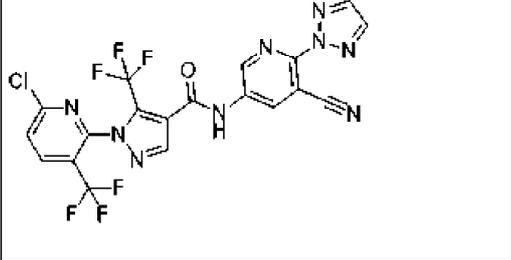
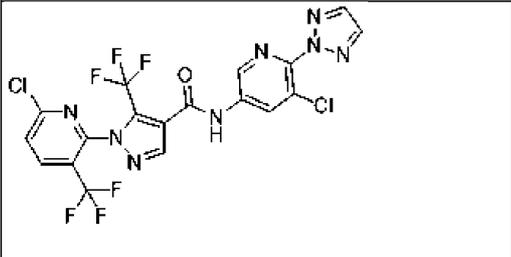
	130	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбокса
	131	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	132	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	133	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	134	1-(6-аминопиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	135	1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

	136	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-циано-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	137	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(метилтио)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	138	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(метилсульфонил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	139	1-(6-амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	140	1-(6-амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	141	1-(6-амино-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

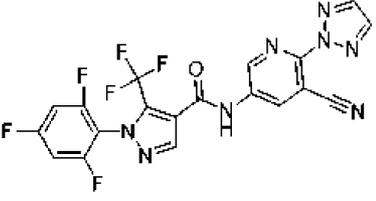
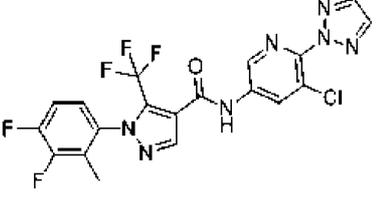
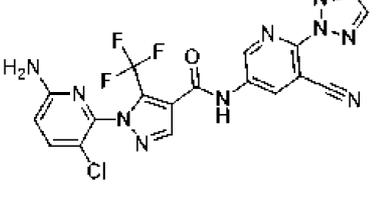
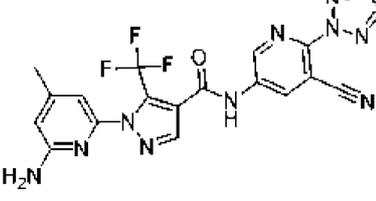
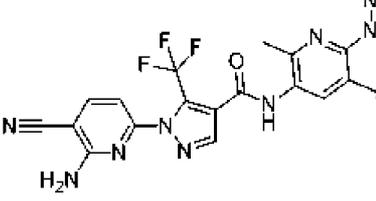
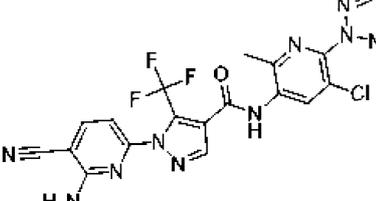
	142	1-(2-амино-5-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	143	1-(2-амино-3-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	144	1-(6-амино-5-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	145	1-(6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	146	1-(6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	147	N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

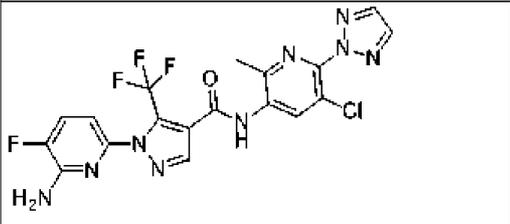
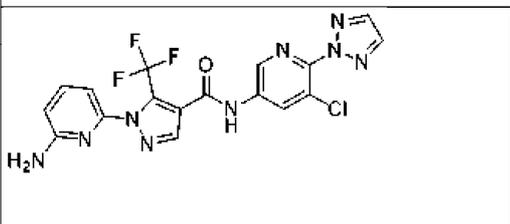
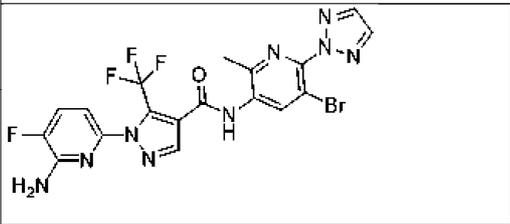
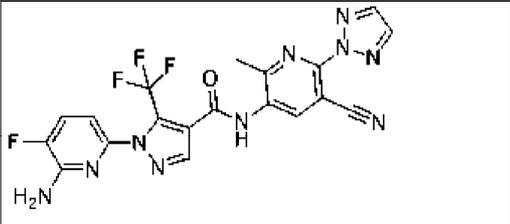
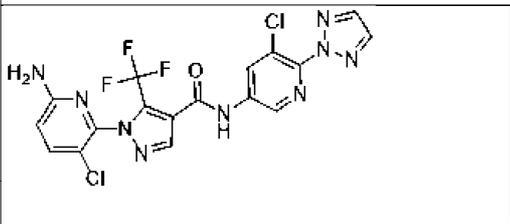
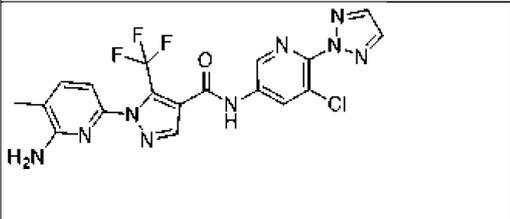
	<b>148</b>	1-(2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	<b>149</b>	1-(2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	<b>150</b>	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	<b>151</b>	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	<b>152</b>	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	<b>153</b>	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин 1-оксид

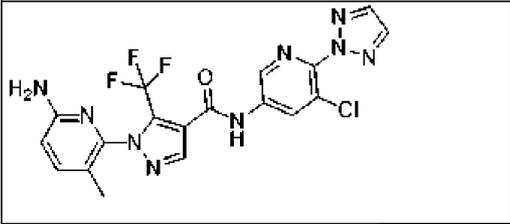
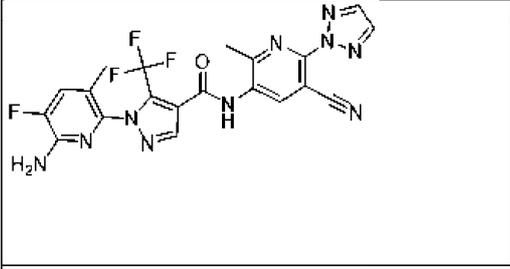
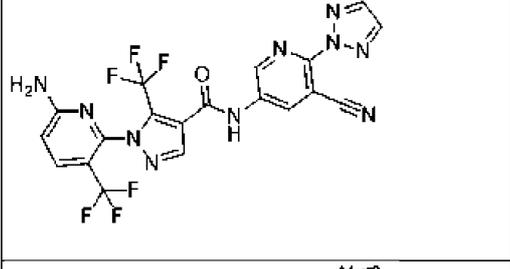
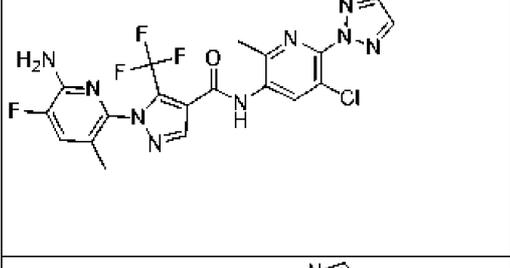
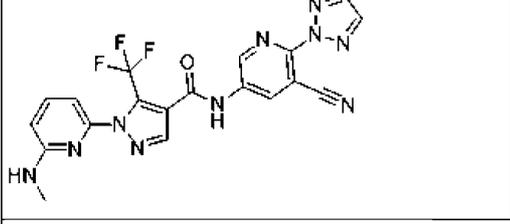
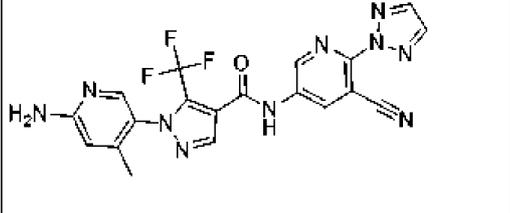
	<p><b>154</b></p> <p>1-(2-хлор-5-метил-4-пиридил)-N-[5-хлор-6-(триазол-2-ил)-3-пиридил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>155</b></p> <p>1-(2-хлор-3-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>156</b></p> <p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-5-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>157</b></p> <p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>158</b></p> <p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>159</b></p> <p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридазин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

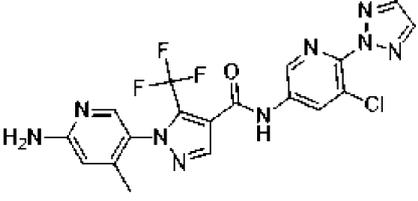
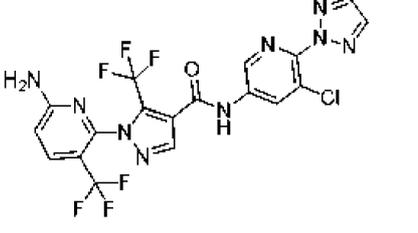
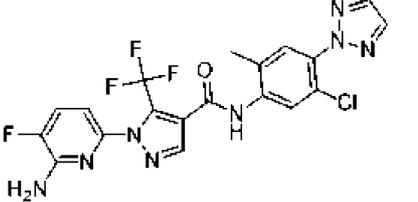
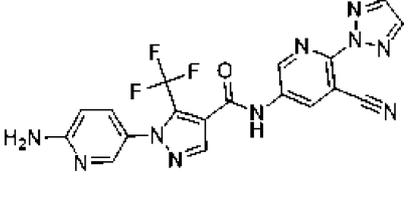
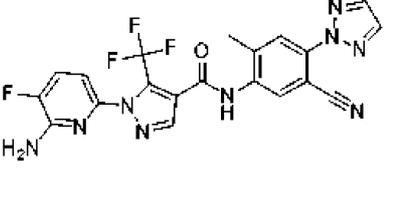
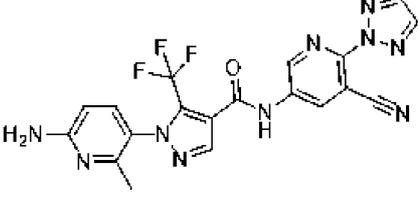
	160	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	161	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	162	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,6-дихлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	163	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,6-дихлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	164	1-(6-хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	165	1-(6-хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

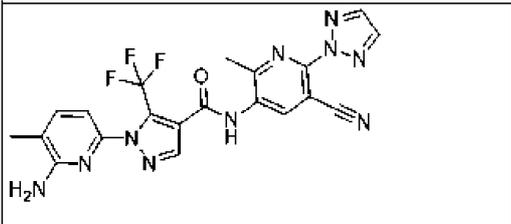
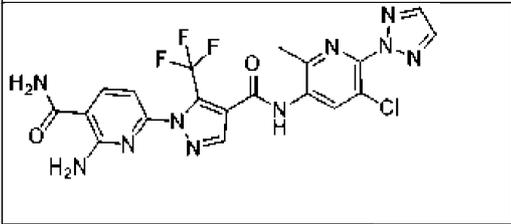
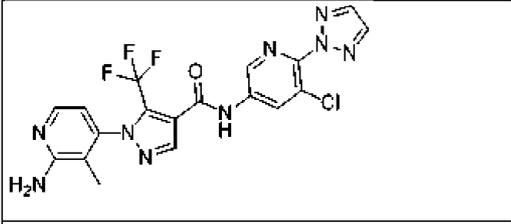
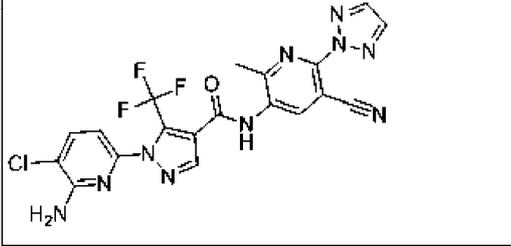
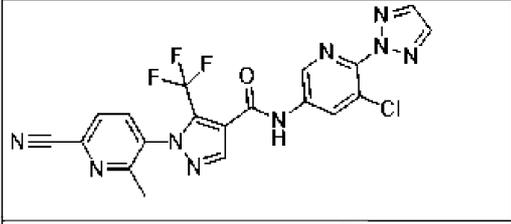
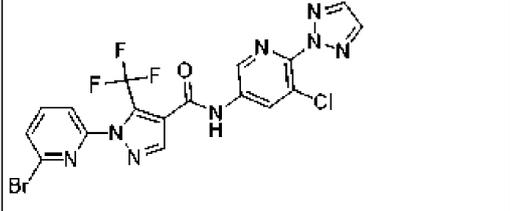
	<p><b>166</b></p> <p>1-(4-хлор-2-метилфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>167</b></p> <p>N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>168</b></p> <p>N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>169</b></p> <p>N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-цианофенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>170</b></p> <p>N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>171</b></p> <p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>172</b></p> <p>N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

	<p><b>173</b></p>	<p>N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>174</b></p>	<p>N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>175</b></p>	<p>1-(6-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>176</b></p>	<p>1-(6-амино-4-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>177</b></p>	<p>1-(6-амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>178</b></p>	<p>1-(6-амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

	<p><b>179</b></p> <p>1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>180</b></p> <p>1-(6-аминопиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>181</b></p> <p>1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>182</b></p> <p>1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>183</b></p> <p>1-(6-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>184</b></p> <p>1-(6-амино-5-метилпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

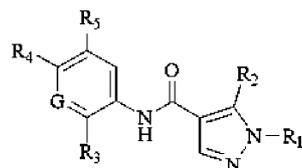
	185	1-(6-амино-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	186	1-(6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	187	1-(6-амино-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	188	1-(6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	189	N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(метиламино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	190	1-(6-амино-4-метилпиридин-3-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

	<p><b>191</b> 1-(6-амино-4-метилпиридин-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>192</b> 1-(6-амино-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>193</b> 1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>194</b> 1-(6-аминопиридин-3-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>195</b> 1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>196</b> 1-(6-амино-2-метилпиридин-3-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

	197	1-(6-амино-5-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	198	2-амино-6-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)никотинамид
	199	1-(2-амино-3-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	200	1-(6-амино-5-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	201	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-циано-2-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
	202	1-(6-бромпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

	<p><b>203</b> (*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метил-2-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>204</b> (*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метил-2-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>205</b> (*S)-1-(2-(1,4-диоксан-2-ил)-5-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>206</b> (*R)-1-(2-(1,4-диоксан-2-ил)-5-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>207</b> N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(фуран-2-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>
	<p><b>208</b> N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(5,6-дигидро-1,4-диоксин-2-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>

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



выбранному из группы, состоящей из

N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
1-(4-Хлор-2-метилфенил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-фенил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиразин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
N-(5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-цианопиридин-3-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-цианофенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-цианофенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-1-фенил-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(п-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(м-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(о-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 1-(3-хлор-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 1-(3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 1-(3-Циано-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 1-(3-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 1-(3-циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дихлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-циано-2-метилфенил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(3-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-хлор-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-([1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-([1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(о-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(1-метоксиэтил)фенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(4-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(4-амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(фтор)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(6-аминопиридин-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(4-циано-2-метилфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(6-аминопиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-циано-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-циано-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(метилтио)фенил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(метилсульфонил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(6-амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(6-амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(6-амино-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-амино-5-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-амино-3-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(6-амино-5-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(6-амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-амино-5-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин 1-оксида;  
 1-(2-хлор-5-метил-4-пиридил)-N-[5-хлор-6-(триазол-2-ил)-3-пиридил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(2-хлор-3-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-5-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-





ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;  
 2-амино-6-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)никотинамида;  
 1-(2-амино-3-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;  
 1-(6-амино-5-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-циано-2-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;  
 1-(6-бромпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;  
 (\*R)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метил-2-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;  
 (\*S)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метил-2-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;  
 (\*S)-1-(2-(1,4-диоксан-2-ил)-5-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;  
 (\*R)-1-(2-(1,4-диоксан-2-ил)-5-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;  
 N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(фуран-2-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

и

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(5,6-дигидро-1,4-диоксин-2-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-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-глюконовую кислоту, L-глутаминовую кислоту, α-оксоглутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кисло-

ту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, (-)-L-молочную кислоту, (±)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (±)-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-метилглюкамин, 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 техники 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 охватываются структурой, 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-О-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

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

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 указан-

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

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

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  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) и  $^3\text{H}$  (T). Аналогично ссылки на углерод и кислород охватывают в пределах их объема  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , и  $^{14}\text{C}$ , и  $^{16}\text{O}$ , и  $^{18}\text{O}$  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  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{82}\text{Br}$ . Радиоактивный изотоп предпочтительно выбран из группы, состоящей из  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ .

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 мас.%, до около 10 мас.%, крема их также можно включать в состав мази, содержащей воск или полутвердый парафин в качестве основы вместе с любыми стабилизаторами и консервантами, состоящей из и/или по существу состоящей из них. Альтернативный способ введения включает трансдермальное введение с использованием накожного или трансдермального пластыря.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения (а также соединения настоящего изобретения по отдельности) также можно вводить парентерально в виде инъекций, например, путем 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.

Преимуществом является то, что соединение формулы (I) можно вводить в однократной суточной дозе или что суточную дозу можно разделять на два, три или четыре приема в сутки.

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, 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 почки, плоскоклеточная карцинома, рак яичника, саркома, остеосаркома, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря,

рак головы и шеи, рак яичек, саркома Юинга, рабдомиелосаркома, медуллобластома, нейробластома, рак шейки матки, рак почек, рак уротелия, рак влагалища, рак пищевода, рак слюнных желез, носоглоточный рак, рак щек, рак ротовой полости, и GIST (желудочно-кишечная стромальная опухоль).

В другом варианте осуществления 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 по настоящему изобретению ингибируют активность MALT 1.

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 MALT 1.

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

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

В свете 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 таких 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

**BINAP 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин**

Woc *трет*-бутил карбамат

BuLi бутиллитий

Cbz бензилкарбамат

ДХМ дихлорметан

ДМА диметилацетамид

ДМЭ диметиловый эфир этиленгликоля

ДМФА диметилформаид

DMSO диметилсульфоксид

ЭА этилацетат

Et этил

Et<sub>2</sub>O диэтиловый эфир

EtOAc этилацетат

EtOH этиловый спирт

FCC колоночная флэш-хроматография

ч час (-ы)

HATU O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния 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

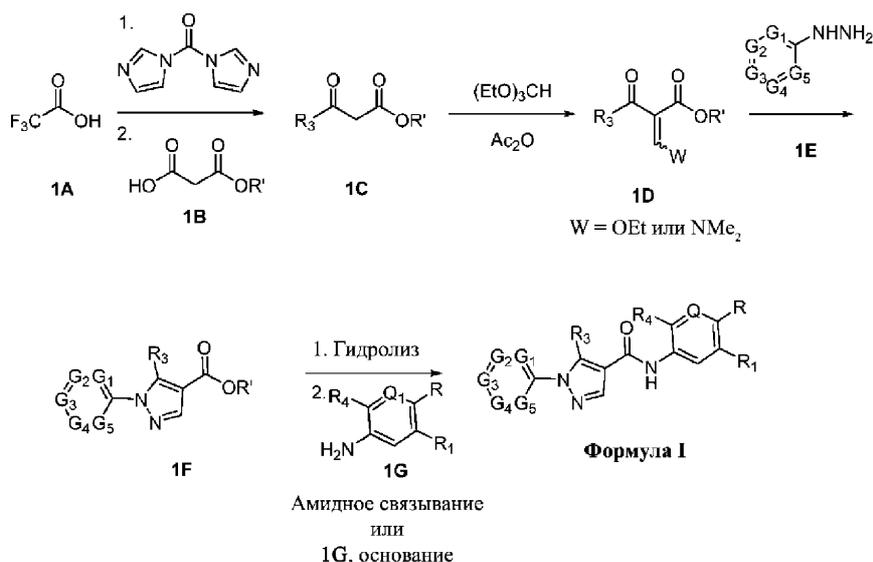
мин минута

NaCN цианид натрия

NaOH гидроксид натрия

NaOtBu натрий трет-бутоксид  
 NH<sub>4</sub>Cl хлорид аммония  
 Pd/C палладий на активированном угле  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> трис(дибинзилиденацетон)дипалладий  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий  
 Pd(OAc)<sub>2</sub> диацетат палладия  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> тетраakis(трифенилфосфин)палладий  
 PPh<sub>3</sub> 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

Соединения формулы (I) можно получить в соответствии с процессом, представленным на схеме 1.  
 Схема 1

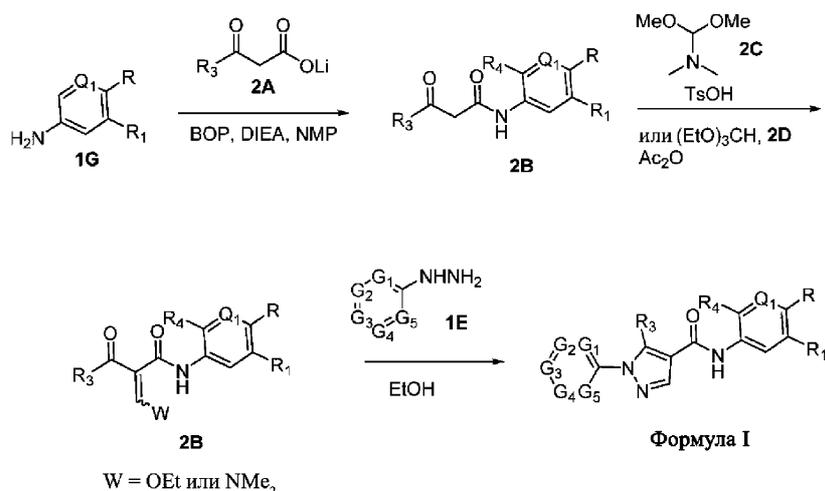


Карбоновую кислоту формулы (1A) можно обрабатывать карбонилдиимидазолом с последующим добавлением сложного моноэфира малоновой кислоты формулы (1B), где R' представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил, и основанием, таким как хлорид изопропилмагния, с получением сложного кетоэфира формулы (1C). Конденсация с триэтилортоформиатом в уксусном ангидриде или с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанаминном может давать сложный 2-этоксиметилиден-3-оксоэфир (или сложный 2-((диметиламино)метилиден)-3-оксоэфир) формулы (1D). Соединение формулы (1D) можно вводить в реакцию с гидразином формулы (1E) с получением пиразола формулы (1F). Гидролиз сложноэфирной группы можно выполнять посредством обработки водным раствором гидроксида натрия в присутствии соразтворителя-спирта с образованием соответствующего промежуточного соединения карбоновой кислоты, которую можно затем преобразовывать в соединение формулы (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 NATU, в присутствии основания, например, без ограничений, диизопропилэтиламина.

В альтернативном варианте осуществления сложный эфир пиразола формулы (1F) можно напрямую превращать в соединение формулы (I) посредством обработки соединением формулы (1G) и основанием,

таким как трет-бутоксид калия.

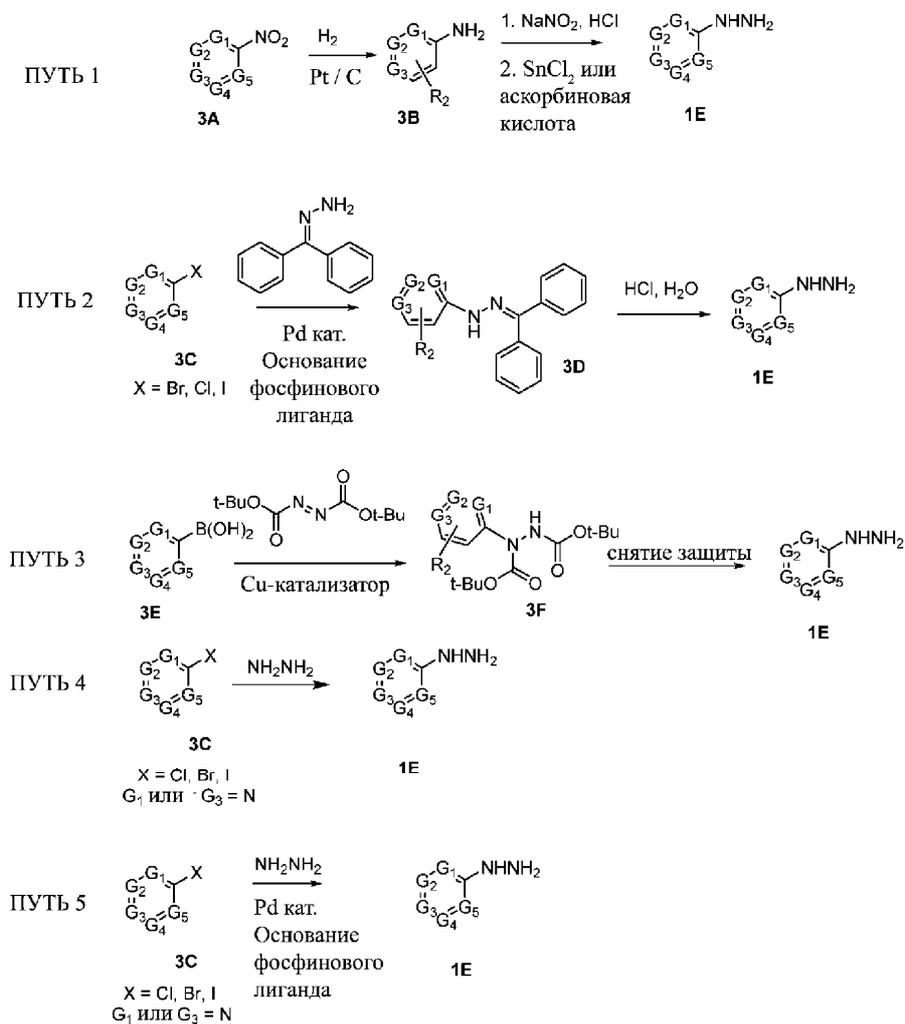
Альтернативный способ синтеза соединений формулы (I) представлен на схеме 2.  
Схема 2



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) может 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). Соединение формулы (2E) 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



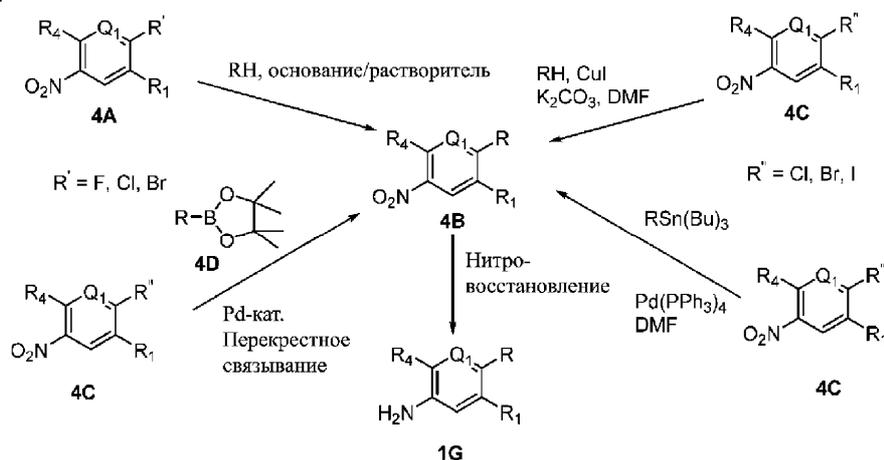
Арил- или гетероариламин формулы (3В) можно преобразовывать в диазониевую соль арила или гетероарила посредством обработки нитритом натрия в кислой среде. Это промежуточное соединение можно восстанавливать восстановительным реагентом, таким как хлорид олова (II) или аскорбиновая кислота, с образованием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

Замещенные хлоридами, бромиды или йодидами арилы или гетероарилы можно подвергать катализируемому палладием связыванию Бухвальда-Хартвига с гидразином бензофенона в присутствии лиганда, такого как Xantphos, и основания, такого как трет-бутоксид натрия, с образованием гидразина формулы (3D). Кислотный гидролиз позволяет получать гидразин формулы (1Е) (путь номер два).

Замещенные арилом или гетероарилом бороновые кислоты могут также выступать в качестве предшественников соединений формулы (1Е) в пути синтеза, представленном как путь номер три. Бороновую кислоту формулы (3Е) можно подвергать катализируемому  $\text{Cu}^{2+}$  присоединению к ди-трет-бутилизационному карбоксилату с получением промежуточного соединения формулы (3F), с которой защитные группы можно снимать в кислой среде с получением соединения формулы (1Е). Гетероарилгидразины формулы (1Е), имеющие атом азота в орто- или пара-положении относительно гидразиновой функциональной группы, могут быть получены посредством прямого замещения галогена гидразином или гидразин-гидратом (путь номер четыре). Альтернативно, галогенированные (гетеро)арены формулы (3H) можно подвергать катализируемому палладием перекрестному связыванию с гидразином для прямого получения промежуточного соединения (1Е) (путь номер пять).

Схема 4 иллюстрирует несколько доступных путей синтеза промежуточного соединения (1G,  $\text{Q}_2=\text{CR}$ ).

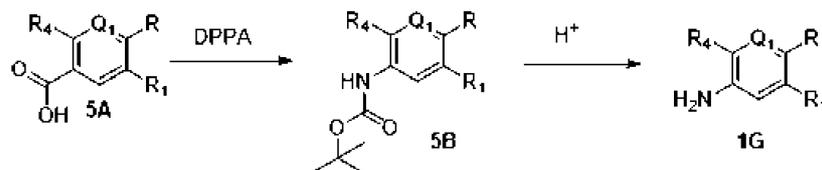
Схема 4



Соединение (4A) может вступать в реакцию с соединением формулы RN в присутствии основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения формулы (4B). Альтернативно, соединение формулы (4C) можно обрабатывать реагентом для перекрестного связывания, таким как борный реагент формулы (4D) или оловянный реагент формулы  $\text{RSn}(\text{Bu})_3$ ; в присутствии палладиевого катализатора, включая, без ограничений,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  или  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ; в подходящем растворителе или системе растворителей, таких как ДМФА, диоксан/вода и т.п.; с получением соединения формулы (4B). Другой подходящий путь включает в себя реакцию соединения формулы (4C) с соединением формулы RN в присутствии связывающего реагента, такого как CuI, с основанием, таким как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , и в растворителе, таком как ДМФА, с получением соединения формулы (4B). Соединение формулы (4B) можно восстанавливать до соединения формулы (1G) с использованием восстанавливающего реагента, такого как Zn или Fe, в присутствии  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , в растворителе, таком как MeOH.

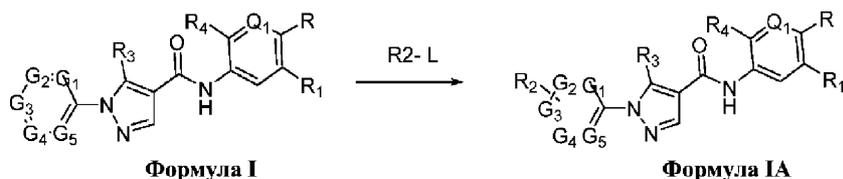
Альтернативно, промежуточное соединение 1G может быть получено посредством перегруппировки Курциуса подходящих арильных кислот (схема 5), которые могут быть получены так же, как схема 4 (замена  $\text{NO}_2$  на кислоту или сложный эфир)

Схема 5



Кислота 5A, обработанная дифенилфосфорилазидом в присутствии основания в трет-бутаноле, дает трет-бутоксикарбонил-защищенное аминсоединение 5B со снятыми защитными группами 5B в кислой среде, такой как HCl или TФУ, с получением промежуточного соединения 1G.

Схема 6



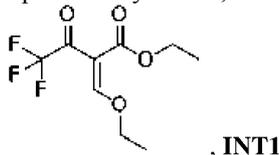
В ситуации, в которой L представляет собой H, алкилирование соединений формулы I может происходить посредством образования радикала из  $R_2-L$ , полученного при обработке персульфатом аммония и  $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ , в смеси воды и  $CH_3CN$  или DMSO и ТФУ при облучении светодиодом синего света. Соединения формулы I также можно преобразовывать в соответствующие N-оксиды посредством обработки окислителем, таким как m-CPBA в ДХМ или ТГФ. Указанные N-оксиды соединений формулы I также могут быть преобразованы в соответствующие орто-хлорные производные под действием  $POCl_3$ , необязательно в растворителе, таком как  $CHCl_3$ . Такие орто-хлорные производные могут вступать в реакцию с содержащими подходящие заместители аминами с получением  $C_{1-6}$ алкиламино,  $C_{1-6}$ циклоалкиламино или N-связанных гетероциклических колец по настоящему изобретению.

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.

Промежуточное соединение 1.

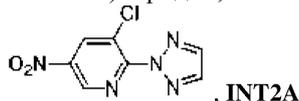
Этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT 1



Этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (30 г, 162,9 ммоль) добавляли к раствору триэтоксиметана (72,4 г, 488,8 ммоль) в уксусном ангидриде (50 мл). Смесь перемешивали при 135°C в течение 18 ч. Коричневую смесь концентрировали с получением этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (38 г, 97,1%), в виде коричневого масла, который использовали без дополнительной очистки.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ч./млн 1,23-1,33 (м, 3H), 1,40 (дт,  $J=14,18, 7,19$  Гц, 3H), 4,19-4,36 (м, 4 H), 7,66-7,87 (м, 1H).

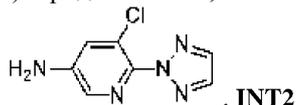
Промежуточное соединение 2.

А. 3-Хлор-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин, INT2A



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°C и перемешивали в течение ночи. Добавляли этилацетат (500 мл). Смесь промывали водой (500 мл  $\times$  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 INT2A (40 г, 68%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[M+1]^+$  225,9.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 9,40 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 9,15 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,33 (с, 2H).

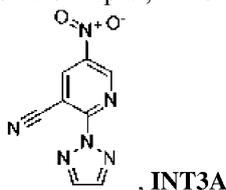
В. 5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2



3-Хлор-5-нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин, INT2A (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°C 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 INT2 (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- $d_6$ )  $\delta$  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).

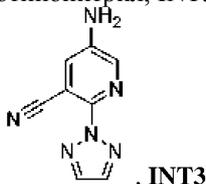
Промежуточное соединение 3.

А. 5-Нитро-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинонитрил, INT3А



Смесь 2-хлор-5-нитропиридин-3-карбонитрила (9,0 г, 49 ммоль), 2Н-[1,2,3]триазола (3,41 мл, 58,8 ммоль) и карбоната калия (20,32 г, 147 ммоль) в ацетонитриле (225 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Добавляли воду и этилацетат и отделяли органическую фазу, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который смешивали с дихлорметаном (30 мл) и фильтровали с получением чистого 5-нитро-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинонитрила (8,3 г, выход 78,4%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (с, 2Н), 9,45 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 9,61 (д, J=2,5 Гц, 1Н). ЖХ-МС: m/z 217,0 [M+H]<sup>+</sup>.

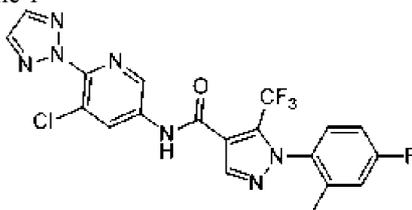
В. 5-Амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинонитрил, INT3



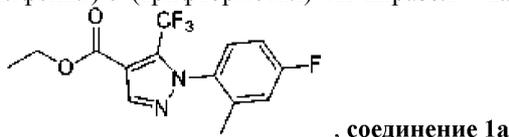
К раствору 5-нитро-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинонитрила, INT3а (2,0 г, 9,25 ммоль), в этилацетате (30 мл) тремя частями добавляли дигидрат хлорида олова (II) (19,2 г, 92,5 ммоль, 10 экв.) в течение 3 ч и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь выливали в смесь вода/NaHCO<sub>3</sub> и разбавляли этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и фильтрат концентрировали с получением смеси продукта и исходного материала, которую растворяли в этаноле (300 мл). Добавляли дигидрат хлорида олова (II) (9,6 г, 46,25 ммоль, 5 экв.). Эту смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 48 ч до завершения реакции. Смесь выливали в смесь вода/NaHCO<sub>3</sub> и разбавляли этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем сушили над MgSO<sub>4</sub>, а фильтрат концентрировали. Для очистки использовали колоночную флэш-хроматографию (SiO<sub>2</sub>, градиент метанол-дихлорметан от 0 до 10%). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением чистого 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинонитрила, INT3 (899 мг, выход 52%), в виде твердого вещества оранжевого цвета. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 6,26 (с, 2Н), 7,45 (д, J=2,87 Гц, 1Н), 8,09 (д, J=2,65 Гц, 1Н), 8,13 (с, 2Н). ЖХ-МС: m/z 187,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1.

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 1

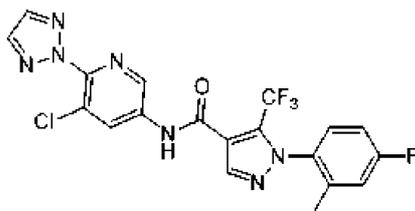


А. Этил 1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксилат, соединение 1а



Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,55 г, 6,46 ммоль), (4-фтор-2-метилфенил)гидразина (950 мг, 5,38 ммоль), триэтиламина (0,749 мл, 5,38 ммоль) и этанола (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 71%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 316,9. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (с, 1Н), 7,27-7,21 (м, 1Н), 7,08-6,98 (м, 2Н), 4,39 (д, J=7,2 Гц, 2Н), 2,04 (с, 3Н), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3Н).

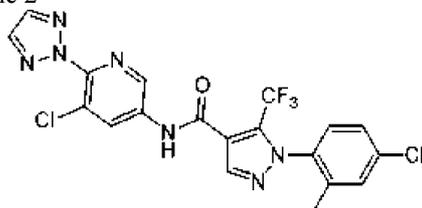
В. N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 1



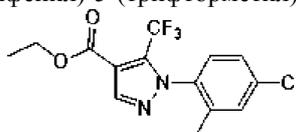
Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (148 мг, 0,759 ммоль), и ТГФ (1 мл), и раствор, состоящий из этил 1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 1a (200 мг, 0,632 ммоль), и ТГФ (1 мл), добавляли в раствор, состоящий из трет-бутоксид калия (3,16 мл, 3,16 ммоль, 1M в ТГФ), при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К полученной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (42-72% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (143,60 мг, 49%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 465,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,37 (уш.с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 2H), 2,05 (с, 3H).

Пример 2.

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



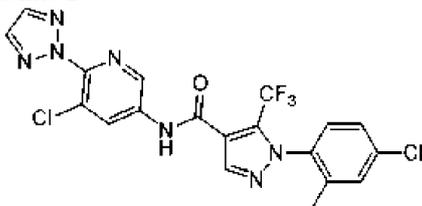
А. Этил 1-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 2a



, соединение 2a

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (0,836 г, 3,48 ммоль), (4-хлор-2-метилфенил)гидразина (560 мг, 2,90 ммоль), триэтиламина (0,404 мл, 2,90 ммоль) и этанола (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который добавляли в воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, 60%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 332,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,39 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H).

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

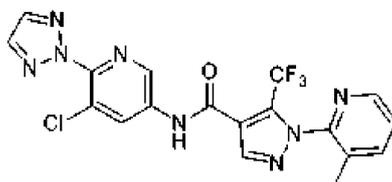


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (176 мг, 0,902 ммоль), и ТГФ (1 мл), и раствор, состоящий из этил 1-(4-хлор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 2a (200 мг, 0,601 ммоль), и ТГФ (1 мл), добавляли в раствор, состоящий из трет-бутоксид калия (3,01 мл, 3,01 ммоль, 1M в ТГФ), при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь добавляли к воде (5 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с полу-

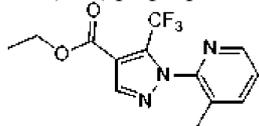
чением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (45-75% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{NH}_3$ ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (172,30 мг, 59%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 481,8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,50 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,33 (уш.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,38 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,22 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,05 (с, 3H).

Пример 3.

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



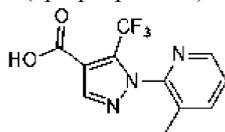
А. Этил 1-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 3а



, соединение 3а

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (2,3 г, 9,7 ммоль), 2-гидразинил-3-метилпиридина (1,0 г, 8,1 ммоль) и этанола (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 45%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 300,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (дд,  $J=1,6, 4,8$  Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,42 (дд,  $J=4,8, 8,0$  Гц, 1H), 4,39 (к,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,40 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

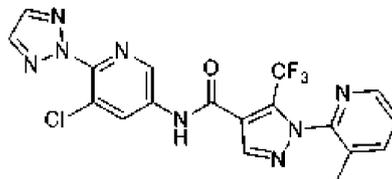
В. 1-(3-Метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 3б



, соединение 3б

Раствор, состоящий из гидрата гидроксида лития (126 мг, 3,01 ммоль) и воды (5 мл), добавляли к раствору, состоящему из этил 1-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 3а (300 мг, 1,00 ммоль), и этанола (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который выливали в воду (3 мл) и подкисляли с помощью 3 N HCl до pH 5. Полученную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали 3 мл воды и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 59%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 272,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,43 (уш.с, 1H), 8,45 (дд,  $J=1,2, 4,8$  Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,01 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,61 (дд,  $J=4,8, 8,0$  Гц, 1H), 2,11 (с, 3H).

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



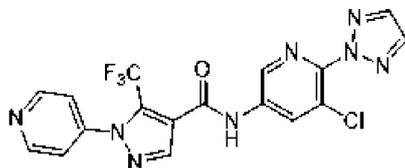
$\text{POCl}_3$  (95,0 мг, 0,619 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 3б (140 мг, 0,516 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (121 мг, 0,619 ммоль), и пиридина (5 мл), при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К полученной смеси добавляли насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) и смесь экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл  $\times$  3). Органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением все еще неочищенного продукта (200 мг). Продукт дополнительно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (30-60% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$

с 0,05% NH<sub>3</sub>) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (120,3 мг, 52%).

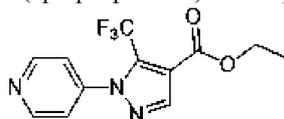
ЖХМС (ИЭР) *m/z* M+1: 448,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (уш.с, 1H), 8,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51-8,47 (м, 2H), 8,18 (с, 2H), 8,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=4,8, 7,6 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H).

Пример 4.

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



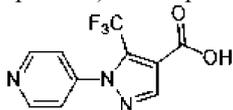
А. Этил 1-(пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 4а



, соединение 4а

Смесь, состоящую из 4-гидразинилпиридина гидрохлорида (1,00 г, 6,87 ммоль), триэтиламина (0,690 г, 6,87 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,65 г, 6,87 ммоль), и этанола (12 мл), перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=8:1) с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, 11%). ЖХМС (ИЭР) *m/z* M+1: 285,8.

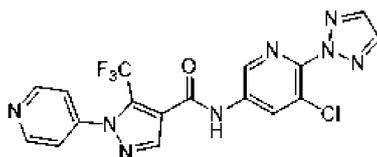
В. 1-(Пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 4b



, соединение 4b

Смесь, состоящую из этил 1-(пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 4а (210 мг, 0,740 ммоль), гидроксида натрия (2,21 мл, 2,21 ммоль, 1 М) и этанола (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали 1М HCl до pH 6 и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, неочищ.), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) *m/z* M+1: 257,7.

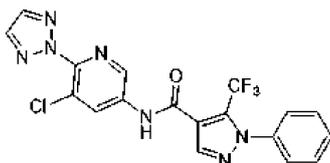
С. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 4



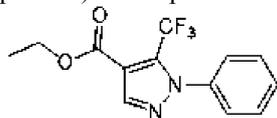
POCl<sub>3</sub> (0,1 мл) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 4b (140 мг, 0,540 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (106 мг, 0,540 ммоль), и пиридина (4 мл), при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка, который очищали при помощи препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением все еще неочищенного продукта (80 мг). Продукт после хроматографии (80 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (28-58% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 21%). ЖХМС (ИЭР) *m/z* M+1: 434,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,48 (д, J=6,0 Гц, 2H).

Пример 5.

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



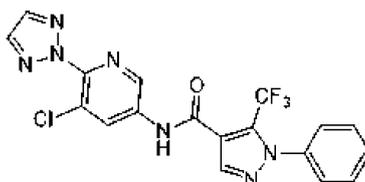
А. Этил 1-фенил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 5а



, соединение 5а

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (9,97 г, 41,5 ммоль), фенилгидразина (5,00 г, 34,6 ммоль), триэтиламина (4,81 мл, 34,6 ммоль) и этанола (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который добавляли в воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 50%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 284,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (с, 1H), 7,56-7,48 (м, 3H), 7,47-7,39 (м, 2H), 4,39 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H).

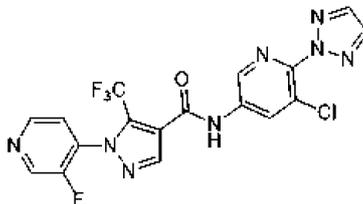
В. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-фенил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, соединение 5



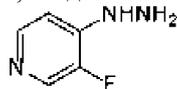
Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (206 мг, 1,06 ммоль), и ТГФ (1,5 мл), и раствор, состоящий из этил 1-фенил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 5а (300 мг, 1,06 ммоль), и ТГФ (1,5 мл), добавляли в раствор, состоящий из трет-бутоксид калия (130 мг, 1,16 ммоль) и ТГФ (1 мл), при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь добавляли к воде (10 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (40-70% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (117,60 мг, 26%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 433,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (уш.с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,58-7,51 (м, 3H), 7,49-7,42 (м, 2H).

Пример 6.

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



А. 3-Фтор-4-гидразинилпиридин, соединение 6а

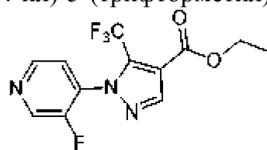


, соединение 6а

Смесь, состоящую из 4-хлор-3-фторпиридина (3,00 г, 22,8 ммоль) и гидрата гидразина (30 мл, 50 мас.%), перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл × 3).

Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3 г, неочищ.), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)

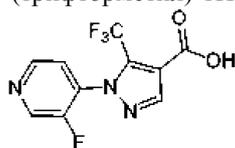
$\delta$  7,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,69 (уш. с, 1H), 7,01 (дд, J=5,6, 7,6 Гц, 1H), 4,24 (уш. с, 2H).  
В. Этил 1-(3-фторпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 6b



, соединение 6b

Смесь, состоящую из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (4,41 г, 18,3 ммоль), 3-фтор-4-гидразинилпиридина, соединение 6a (3,00 г, 18,3 ммоль), и этанола (40 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением частично очищенного указанного в заголовке соединения (3 г, 54%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

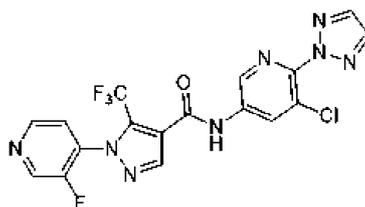
С. 1-(3-Фторпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 6c



, соединение 6c

Смесь, состоящую из этил 1-(3-фторпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 6b (500 мг, 1,65 ммоль), гидроксида натрия (5 мл, 4,95 ммоль, 1M) и этанола (4 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь нейтрализовали 1M HCl и экстрагировали этилацетатом (40 мл x3). Объединенные экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (423 мг, неочищ.), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

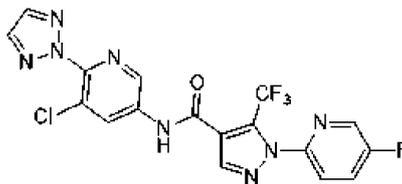
Д. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 6



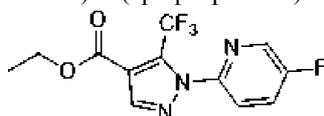
POCl<sub>3</sub> (268 мг, 1,74 ммоль) добавляли к смеси, состоящей из 1-(3-фторпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 6c (400 мг, 1,45 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (310 мг, 1,45 ммоль), и пиридина (5 мл), при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (34-44% (об./об.) ACN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (221,20 мг, 33%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 452,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,25 (уш.с, 1H), 9,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,77 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,97-7,91 (м, 1H).

Пример 7.

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



А. Этил 1-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 7a

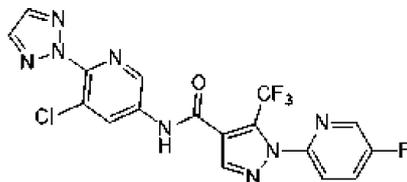


, соединение 7a

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (2,15 г, 8,97 ммоль), 5-фтор-2-гидразинилпиридина (950 мг, 7,47 ммоль) и этанола (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи

колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 97%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 304,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,65 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,91 (дд,  $J=4,0$ , 8,8 Гц, 1H), 4,32 (к,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,30 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

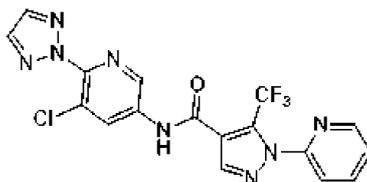
В. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 7



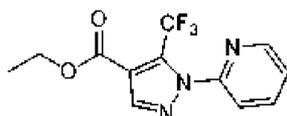
Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (242 мг, 1,24 ммоль), и ТГФ (1 мл), и раствор, состоящий из этил 1-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилата, соединение 7a (250 мг, 0,825 ммоль), и ТГФ (1 мл), добавляли в раствор, состоящий из трет-бутоксидка калия (2,47 мл, 2,47 ммоль, 1M в ТГФ), при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл  $\times$ 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (43-53% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{NH}_3$ ) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (151,10 мг, 40%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 453,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,42 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,29 (уш.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H).

Пример 8.

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



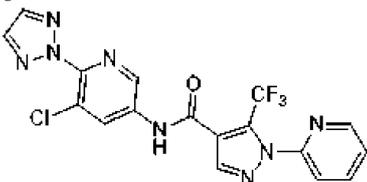
А. Этил 1-(пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилат, соединение 8a



, соединение 8a

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (5,3 г, 22 ммоль), 2-гидразинилпиридина (2,0 г, 18 ммоль) и этанола (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, 80%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 286,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,66-8,60 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20-8,13 (м, 1H), 7,82 (дд,  $J=0,8$ , 8,0 Гц, 1H), 7,70-7,62 (м, 1H), 4,39-4,30 (м, 2H), 1,32 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

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

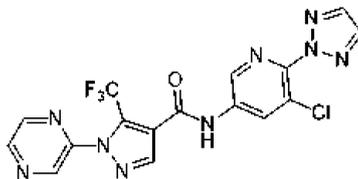


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (309 мг, 1,58 ммоль), и ТГФ (1 мл), и раствор, состоящий из этил 1-(пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилата, соединение 8a (300 мг, 1,05 ммоль), и ТГФ (1 мл), добавляли в раствор, состоящий из трет-бутоксидка калия (1,58 мл, 1,58 ммоль, 1M в ТГФ), при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл  $\times$ 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным

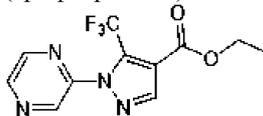
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (97,20 мг, 21%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 434,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,29 (уш.с, 1H), 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66-8,60 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,21-8,12 (м, 3H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H).

Пример 9.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиазин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоксамид, соединение 9



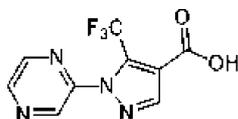
А. Этил 1-(пиазин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоксилат, соединение 9а



, соединение 9а

Смесь 2-гидраинопиазина (500 мг, 2,73 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (849 мг, 3,01 ммоль), и EtOH (5 мл), нагревали до 90°C и перемешивали в течение 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (этилацетат:петролейный эфир=40: 60). Указанное в заголовке соединение (610 мг, 78%) получали в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 287,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 4,34 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,31(т, J=6,8Гц, 3H).

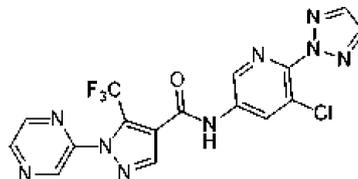
В. 1-(Пиазин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоновая кислота, соединение 9b



, соединение 9b

Смесь этил 1-(пиазин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоксилата, соединение 9а (200 мг, 0,699 ммоль), гидроксида лития (50,2 мг, 2,10 ммоль), MeOH (1 мл), ТГФ (1 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Затем рН смеси доводили до 2 при помощи 6N водн. HCl. Органические растворители удаляли под пониженным давлением. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл ×2). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (191 мг, 85%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 258,9.

С. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиазин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоксамид, соединение 9



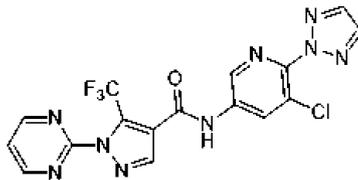
Оксихлорид фосфора (0,069 мл, 0,74 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(пиазин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиазол-4-карбоновой кислоты, соединение 9b (160 мг, 0,116 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (121 мг, 0,620 ммоль), и пиридина (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии на Phenomenex Gemini 150×25 мм × 10 мкм (элюент: CH<sub>3</sub>CN в щелочной воде (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) от 37% до 67%, об./об.). Чистые фракции собирали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в воде (10 мл) и полученную смесь лиофилизировали досуха для полного удаления остатка растворителя с получением указанного в заголовке соединения

(51,70 мг, 19%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 435,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,36 (уш.с, 1H), 9,22 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц,

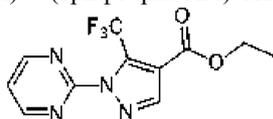
1H), 8,77 (дд, J=1,2, 2,4 Гц, 1H), 8,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,19 (с, 2H).

Пример 10.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 10



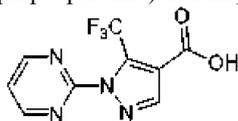
А. Этил 1-(пиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 10a



, соединение 10a

Смесь 2-гидразинопиримидина (500 мг, 2,73 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (849 мг, 3,01 ммоль), и EtOH (5 мл), нагревали до 90°C и перемешивали в течение 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (этилацетат:петролейный эфир=40: 60) с получением твердого вещества желтого цвета (620 мг, 79%). Неочищенный продукт (250 мг) дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат:петролейный эфир=40: 60) с получением указанного в заголовке соединения (217,30 мг, 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 287,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,09 (д, J=4,4 Гц, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 4,34 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,31(т, J=6,8 Гц, 3H).

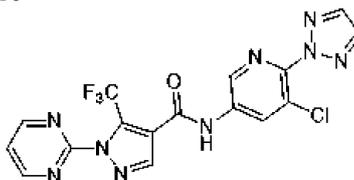
В. 1-(Пиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 10b



, соединение 10b

Смесь этил 1-(пиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 10a (200 мг, 0,699 ммоль), гидроксида лития (50,2 мг, 2,10 ммоль), MeOH (1 мл), ТГФ (1 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Затем pH смеси доводили до 2 при помощи 6N водн. HCl. Органические растворители удаляли под пониженным давлением. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл ×2). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 258,9.

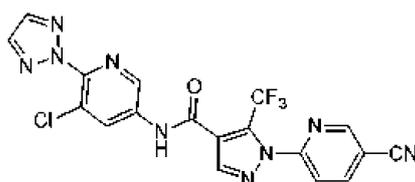
С. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 10



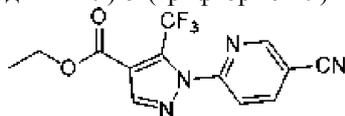
Оксихлорид фосфора (0,069 мл, 0,74 ммоль) добавляли по каплям к раствору, состоящему из 1-(пиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 10b (160 мг, 0,620 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (121 мг, 0,620 ммоль) и пиридина (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (CH<sub>3</sub>CN в щелочной воде (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) от 30% до 60%, об./об.) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (75,00 мг, 28%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 435,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,32 (уш. с, 1H), 9,10 (д, J=5,2 Гц, 2H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,84-7,82 (м, 1H).

Пример 11.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-цианопиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 11



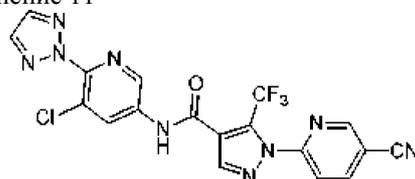
А. Этил 1-(5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 11a



, соединение 11a

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (2,04 г, 8,50 ммоль), 6-гидразинилникотинитрила (950 мг, 7,08 ммоль) и этанола (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали до суха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 86%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 311,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,17-9,07 (м, 1H), 8,68 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,10-8,05 (м, 1H), 4,34 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H).

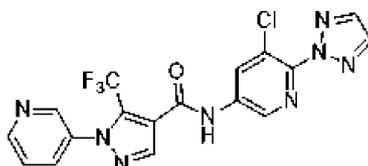
В. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 11



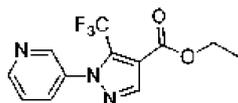
Триметиалюминий (0,725 мл, 1,45 ммоль, 2M в толуоле) добавляли к раствору, состоящему из этил 1-(5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 11a (300 мг, 0,967 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (284 мг, 1,45 ммоль), и толуола (5 мл), в атмосфере  $\text{N}_2$  и полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. В полученную смесь добавляли воду (10 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл  $\times$ 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали до суха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-55% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и лиофилизировали до суха с получением все еще неочищенного продукта (160 мг). Продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (92,40 мг, 21%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 459,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,38 (уш.с, 1H), 9,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,67 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,13(д, J=8,4Гц, 1H).

Пример 12.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 12



А. Этил 1-(пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 12a

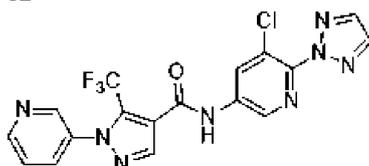


, соединение 12a

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,32 г, 5,49 ммоль), 3-гидразинилпиридина (1,00 г, 5,49 ммоль), триэтиламина (1,11 г, 11,0 ммоль) и этанола (5 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=100:0-80:20) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 35%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 286,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81 (уш с, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56-7,45 (м, 1H), 4,39 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

В. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-

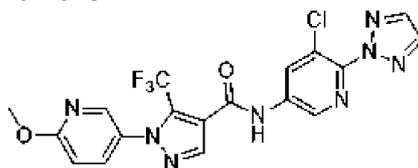
пиразол-4-карбоксамид, соединение 12



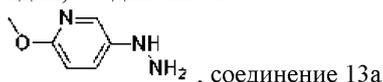
Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (137 мг, 0,701 ммоль) и ТГФ (1 мл), добавляли к 1М трет-бутоксиду калия в ТГФ (2,10 мл, 2,10 ммоль) при 0°C, впоследствии добавляли раствор, состоящий из этил 1-(пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 12а (200 мг, 0,701 ммоль), и ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (154,30 мг, 51%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 434,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84-8,83 (м, 3H), 8,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,22-8,16 (м, 2H), 8,14-8,09 (м, 1H), 7,71 (дд, J=5,2, 8,4 Гц, 1H).

Пример 13.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 13

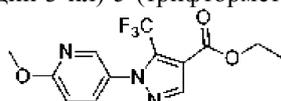


А. 5-Гидразинил-2-метоксипиридин, соединение 13а



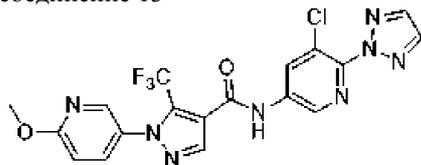
Раствор, состоящий из нитрита натрия (834 мг, 12,1 ммоль) в воде (1 мл), добавляли по каплям к раствору, состоящему из 6-метоксипиридин-3-амина (1,00 г, 8,06 ммоль) и концентрированного водн. HCl (5 мл) при температуре от -10°C до 0°C. Смесь перемешивали при температуре от -10 до 0°C в течение 1,5 ч. Раствор, состоящий из SnCl<sub>2</sub>·2 H<sub>2</sub>O (3,64 г, 16,1 ммоль) и концентрированного водн. HCl (1 мл), добавляли по каплям при температуре от -10 до 0°C, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали до pH 10 при помощи 4М водн. NaOH при 0°C, экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл ×3) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Экстракты концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 140,2.

В. Этил 1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, 13b



Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (793 мг, 3,30 ммоль), 5-гидразинил-2-метоксипиридина, соединение 13а (700 мг, 3,30 ммоль), триэтиламина (668 мг, 6,60 ммоль) и этанола (5 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=100:0-70:30) с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, 72%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 316,0.

С. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 13

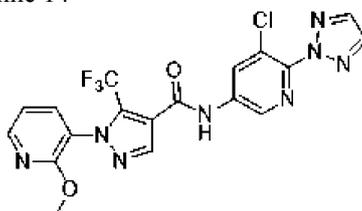


Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (124 мг, 0,634 ммоль), и ТГФ (1 мл), добавляли к 1М трет-бутоксиду калия в ТГФ (1,90 мл, 1,90 ммоль) при 0°C, впоследствии добавляли раствор, состоящий из этил 1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 13b (200 мг, 0,634 ммоль), и ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении.

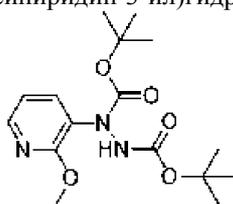
нии с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (42-72% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{NH}_3$ ) с получением указанного в заголовке соединения (148,50 мг, 50%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 464,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,24 (уш с, 1H), 8,83 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,65 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,46-8,41 (м, 2H), 8,19 (с, 2H), 7,98 (дд,  $J=2,8, 8,8$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,96 (с, 3H).

Пример 14.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 14



А. ди-трет-Бутил 1-(2-метоксипиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат, соединение 14а

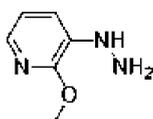


, соединение 14а

Смесь 2-метоксипиридин-3-бороновой кислоты (1,00 г, 6,54 ммоль), ди-трет-бутил азодикарбоксилата (1,51 г, 6,54 ммоль), ацетата меди(II) (39,2 мг, 0,216 ммоль) и  $\text{MeOH}$  (10 мл) нагревали до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета, которое растворяли в МТБЕ (100 мл) и промывали насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 99%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 340,1.

В. 3-Гидразинил-2-метоксипиридин дигидрохлорид, соединение 14b

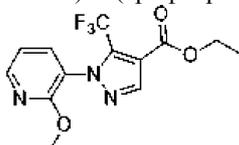
2 HCl



, соединение 14b

Хлорид водорода в 1,4-диоксане (6 мл, 4M, 24 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из ди-трет-бутил 1-(2-метоксипиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата, соединение 14а (1,00 г, 2,95 ммоль), и 1,4-диоксана (6 мл). Смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (510 мг, 82%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 140,1.

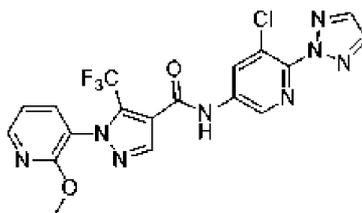
С. Этил 1-(2-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 14c



, соединение 14c

Смесь 3-гидразинил-2-метоксипиридин гидрохлорида, соединение 14b (510 мг, 2,41 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (747 мг, 2,65 ммоль), триэтиламина (1,00 мл, 7,21 ммоль) и  $\text{EtOH}$  (10 мл) нагревали до  $90^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 20 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=50: 50) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 46%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 316,0.

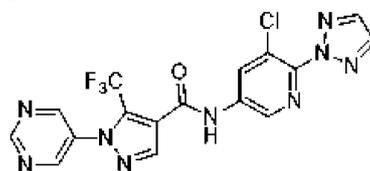
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 14



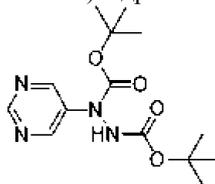
Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (93,1 мг, 0,476 ммоль), и ТГФ (1 мл), добавляли к 1M трет-бутоксиду калия в ТГФ (1,43 мл, 1,43 ммоль) при 0°C, впоследствии добавляли раствор, состоящий из этил 1-(2-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 14с (150 мг, 0,476 ммоль), и ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (40-70% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (73,3 мг, 32%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 464,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (уш.с, 1H), 8,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,43 (дд, J=2,0, 4,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,06 (дд, J=2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=5,2, 7,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H).

Пример 15.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 15



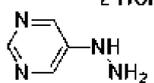
А. ди-трет-Бутил 1-(пиримидин-5-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат, соединение 15а



, соединение 15а

Смесь, состоящую из пиримидин-5-илбороновой кислоты (1,00 г, 8,07 ммоль), ди-трет-бутил диазен-1,2-дикарбоксилата (1,86 г, 8,07 ммоль), ацетата меди(II) (147 мг, 0,807 ммоль) и метанола (5 мл), перемешивали при 60°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, промывали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл ×3). Экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 311,0.

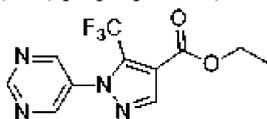
В. 5-Гидразинилпиримидина дигидрохлорид, соединение 15b  
2 HCl



, соединение 5b

Раствор, состоящий из ди-трет-бутил 1-(пиримидин-5-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата, соединение 15а (1,8 г, 5,8 ммоль), 4M HCl в 1,4-диоксане (12 мл) и 1,4-диоксана (12 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтровали, а остаток промывали этилацетатом (10 мл ×2) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без очистки.

С. Этил 1-(пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 15с

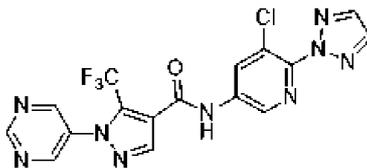


, соединение 15с

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (656 мг, 2,73 ммоль), 5-гидразинилпиримидина дигидрохлорида, соединение 15b (500 мг, 2,73 ммоль), триэтиламина (553 мг, 5,46 ммоль) и этанола (5 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат= 100:0-70:30) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 17%).

ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 286,9.

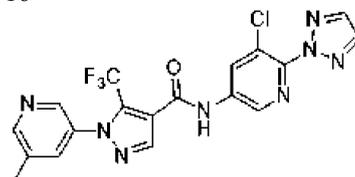
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 15



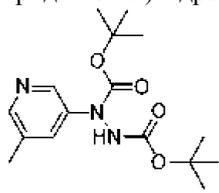
Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (75,2 мг, 0,384 ммоль), и ТГФ (0,5 мл), добавляли к 1М трет-бутоксиду калия в ТГФ (1,15 мл, 1,15 ммоль) при 0°C, впоследствии добавляли раствор, состоящий из этил 1-(пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 15с (110 мг, 0,384 ммоль), и ТГФ (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (32-42% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{NH}_3$ ) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (82,10 мг, 48%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 435,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,46 (с, 1H), 9,21 (с, 2H), 8,84 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,66 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,19 (с, 2H).

Пример 16.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 16



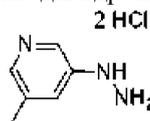
A. ди-трет-Бутил 1-(5-метилпиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат, соединение 16а



, соединение 16а

Смесь, состоящую из (5-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (1,5 г, 11 ммоль), ди-трет-бутил диазен-1,2-дикарбоксилата (2,5 г, 11 ммоль), меди(II)ацетата (66 мг, 0,36 ммоль) и MeOH (10 мл), добавляли в пробирку для микроволновой обработки объемом 5~10 мл и перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Органический слой концентрировали при пониженном давлении досуха с получением остатка, который экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл  $\times$ 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=10:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, 34%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 323,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (уш.с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,72-7,53 (м, 1H), 6,99-6,87 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,50 (с, 18H).

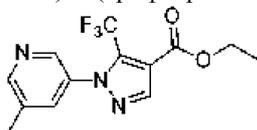
B. 3-Гидразинил-5-метилпиридина дигидрохлорид, соединение 16б



, соединение 16б

HCl в 1,4-диоксане (15 мл, 4 М) добавляли к раствору, состоящему из ди-трет-бутил 1-(5-метилпиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата, соединение 16а (2,4 г, 7,4 ммоль), и 1,4-диоксана (15 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения (1,5 г, неочищ.), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,65 (уш.с, 1H), 8,38-8,30 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 2,41 (с, 3H).

C. Этил 1-(5-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 16с

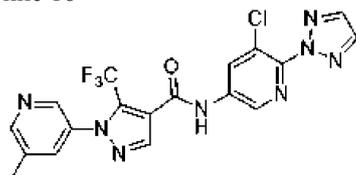


, соединение 16с

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (2,1 г, 8,6

ммоль), 3-Гидразинил-5-метилперида дигидрохлорида, соединение 16b (1,4 г, 7,1 ммоль), триэтиламина (2,0 мл, 14 ммоль) и этанола (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который добавляли в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл ×3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=5:1) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 42%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z M+1: 300,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (с, 1H), 8,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 4,33 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H).

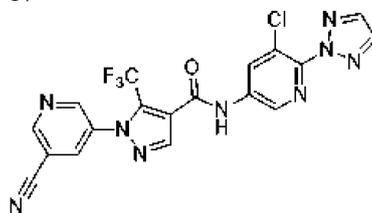
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 16



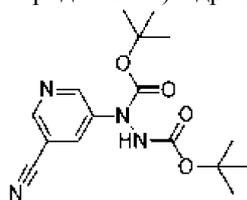
Раствор, состоящий из 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (245 мг, 1,25 ммоль), и ТГФ (1 мл), и раствор, состоящий из этил 1-(5-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 16с (250 мг, 0,835 ммоль), и ТГФ (1 мл), добавляли в раствор, состоящий из трет-бутоксиды калия (2,51 мл, 2,51 ммоль, 1М в ТГФ), при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь обрабатывали водой (5 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл ×3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (203,90 мг, 54%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ИЭР) m/z M+1: 448,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,67 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,61 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 2,43 (с, 3H).

Пример 17.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-цианопиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 17



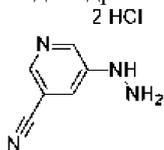
A. ди-трет-Бутил 1-(5-цианопиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат, соединение 17a



, соединение 17a

Смесь, состоящую из (5-цианопиридин-3-ил)бороновой кислоты (2,00 г, 13,5 ммоль), ди-трет-бутил диазен-1,2-дикарбоксилата (3,11 г, 13,5 ммоль), ацетата меди(II) (245 мг, 1,35 ммоль) и метанола (10 мл), перемешивали при 60°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат= 100:0-70:30) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 35%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 335,0.

B. 5-Гидразинилникотинитрила дигидрохлорид, соединение 17b

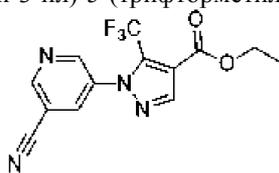


, соединение 17b

Раствор, состоящий из ди-трет-бутил 1-(5-цианопиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата, соеди-

нение 17a (1,6 г, 4,79 ммоль), 4М НСl в 1,4-диоксане (12 мл) и 1,4-диоксана (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и остаток сушили при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,00 г, неочищ.), который использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 135,1.

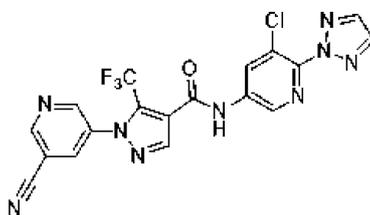
С. Этил 1-(5-цианопиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение



, соединение 17с

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (580 мг, 2,42 ммоль), 5-гидразинилникотинитрила дигидрохлорида, соединение 17b (500 мг, 2,42 ммоль), триэтиламина (489 мг, 4,83 ммоль) и этанола (10 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат= 100:0-70:30) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 56%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 310,9.

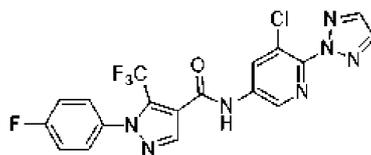
Д. N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-цианопиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 17



2М AlMe<sub>3</sub> в толуоле (0,363 мл, 0,725 ммоль) добавляли к раствору, состоящему из 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (94,6 мг, 0,484 ммоль), этил 1-(5-цианопиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 17с (150 мг, 0,484 ммоль), и толуола (5 мл), в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл ×3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>) и впоследствии лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (108,10 мг, 48%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 459,9. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,86-8,81 (м, 2H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,19 (с, 2H).

Пример 18.

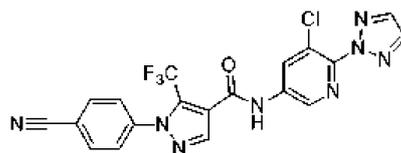
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 18



Во флакон объемом 4 мл помещали 4-фторфенилгидразина гидрохлорид (52 мг, 0,32 ммоль), ТГФ и 1М трет-бутоксид калия в ТГФ (0,35 мл, 0,354 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ~5 мин. Затем реакционную смесь обрабатывали этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом, INT1 (0,06 мл, 0,309 ммоль) и безводным сульфатом кальция (234 мг, 1,719 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 10 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 1М трет-бутоксидом калия в ТГФ (0,48 мл, 0,485 ммоль) и 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амином, INT2 (65,1 мг, 0,332 ммоль), и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем реакционную смесь разделяли между 5М NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc (каждый по 1 мл), а янтарный органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии на колонке 12 г Silicycle HP (10-100% EtOAc в 25 объемах колонки) с получением соединения 18 (32,2 мг, 22% из арилгидразина НСl). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,93-7,97 (м, 3H), 7,44-7,50 (м, 2H), 7,21-7,26 (м, 2H); МС  $m/e$  452,3 (M+H).

Пример 19.

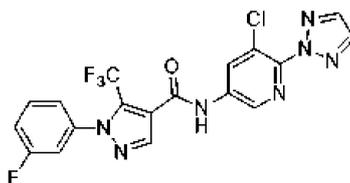
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-цианофенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 19



Во флакон объемом 4 мл помещали 4-цианофенилгидразина гидрохлорид (52,5 мг, 0,31 ммоль), ТГФ (0,62 мл, 0,5М, 0,31 ммоль) и 1М трет-бутоксид калия в ТГФ (0,34 мл, 0,343 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь впоследствии обрабатывали этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом, INT1 (0,06 мл, 1,235 г/мл, 0,309 ммоль), и перемешивали в течение 20 мин. Затем реакционную смесь обрабатывали безводным сульфатом кальция (белый драйерит, 8 меш) (204 мг, 1,498 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем обрабатывали 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амином, INT2 (60,7 мг, 0,309 ммоль) и 1М трет-бутоксидом калия в ТГФ (0,46 мл, 0,464 ммоль) и полученный темный раствор перемешивали в воздушной атмосфере в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разделяли между 5М NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc (каждый по 1 мл), органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением 133 мг прозрачного темно-янтарного масла. Масло подвергали флэш-хроматографии на колонке 12 г Silicycle HP (10-100% EtOAc/гептан в 25 объемах колонки) с получением соединения 19 в виде пены грязно-белого цвета (41,4 мг, 29% из арилгидразина HCl). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,86-7,96 (м, 5H), 7,65 (д, J=8,59 Гц, 2H); МС m/e 459,1 (M+H).

Пример 20.

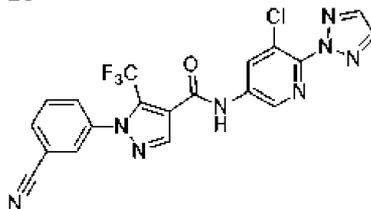
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 20



Получали так, как описано для примера 19, но с применением 3-фторфенилгидразина гидрохлорида (51,4 мг, 0,316 ммоль) вместо 4-цианофенилгидразина гидрохлорида с получением соединения 20 в виде пены белого цвета (44,8 мг, 31% арилгидразина HCl). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,54 (дт, J=6,06, 8,08 Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,23-7,26 (м, 1H); МС m/e 452,1 (M+H).

Пример 21.

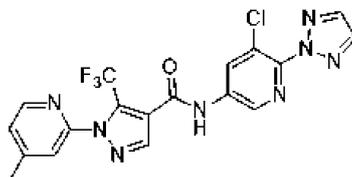
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-цианофенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 21



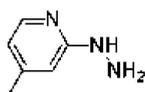
Получали так, как описано для примера 19, но с применением 3-цианофенилгидразина гидрохлорида (72,3 мг, 0,426 ммоль) вместо 4-цианофенилгидразина гидрохлорида. Дополнительная очистка препаративной ВЭЖХ (градиент 10-90% CH<sub>3</sub>CN с использованием 0,1% ТФУ на всем протяжении процесса) с последующей лиофилизацией, нейтрализацией при pH 8,5, экстракцией ДХМ и концентрированием высушенного органического слоя позволила получить соединение 21 в виде твердого вещества белого цвета (15,8 мг, 11% из арилгидразина HCl). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,84-7,90 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,68-7,78 (м, 2H); МС m/e 459,1 (M+H).

Пример 22.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 22



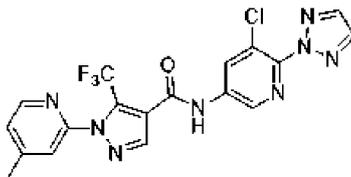
А. 2-Гидразинил-4-метилпиридин, соединение 22а



, соединение 22a

Во флакон для микроволновой обработки Biotage объемом 2-5 мл с мешалкой помещали 2-фтор-4-метилпиридин (201,3 мг, 1,81 ммоль) и гидразин (0,57 мл, 18,2 ммоль). Полученный прозрачный бесцветный раствор подвергали удалению воздуха/промывали аргоном 4× и перемешивали при 150°C в течение 10 мин, а затем концентрировали при 150°C в потоке аргона с получением грязно-белого полупрозрачного раствора. Раствор охлаждали до комнатной температуры, разделяли между толуолом (2 мл) и водой (0,1 мл) и органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бежевого цвета (162 мг, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (д, J=6,06 Гц, 1H), 6,52 (м, 2H), 5,72 (уш с, 1H), 3,80 (уш с, 2H), 2,27 (с, 3H).

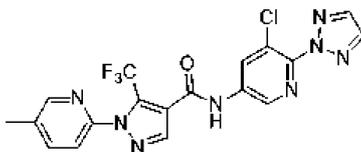
В. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 22



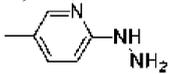
Во флакон объемом 4 мл помещали 2-гидразинил-4-метилпиридин, соединение 22a (33,6 мг, 0,273 ммоль), ТГФ (0,39 мл) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 в ТГФ (0,55 мл, 0,5 М, 0,275 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем при 70°C в течение 90 мин. В реакционную смесь впоследствии помещали сульфат кальция (белый драйерит, 8 меш) (196 мг, 1,44 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 10 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амином, INT2 (53,6 мг, 0,273 ммоль) и трет-бутоксидом калия (0,41 мл, 0,41 ммоль, 1М в ТГФ) и полученную темную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь разделяли между 5М NH<sub>4</sub>Cl и этилацетатом (каждый по 1 мл) и органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Остаток 112 мг очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке 12 г Silicycle HP (10-100% EtOAc в гептане в 25 объемах колонки) с получением указанного в заголовке соединения, загрязненного 3 мол.% 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амином, INT2 (39,9 мг, 33%). Продукт объединяли с загрязненной аналогичным образом предыдущей партией массой 8 мг (всего 48 мг) и повторно очищали колоночной флэш-хроматографией, как описано выше, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (39,2 мг, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,30 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,92 (с, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,24-7,26 (м, 1H), 2,47 (с, 3H); МС m/e 449,1 (M+H).

Пример 23.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 23



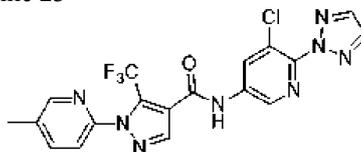
А. 2-гидразинил-5-метилпиридин, соединение 23a



, соединение 23a

Получали так, как описано для 2-гидразинил-4-метилпиридина, соединение 22a, применяя 2-фтор-5-метилпиридин (206,1 мг, 1,855 ммоль) вместо 2-фтор-4-метилпиридина.

В. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 23

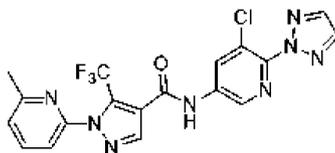


Получали так, как описано для N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 22, но используя 2-гидразинил-5-метилпиридин, соединение 23a (45 мг, 0,365 ммоль) вместо 2-гидразинил-4-метилпиридина, соединение

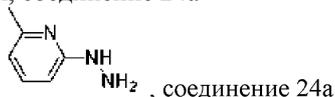
22а, с получением указанного в заголовке соединения, загрязненного 2,5 мол.% 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амином, INT2. Проводили дополнительную очистку флэш-хроматографией на двух колонках 12 г Silicycle (25-75% ацетон в гептане в 25 объемах колонки и 1:1 изократический ацетон/гептан) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (46,9 мг, 29%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,52 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,76 (дд, J=1,52, 8,08 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,08 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H); МС m/e 449,3 (M+H).

Пример 24.

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 24

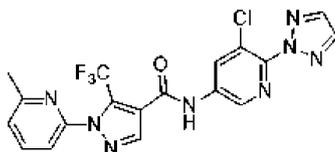


А. 2-Гидразинил-6-метилпиридин, соединение 24а



Получали так, как описано для 2-гидразинил-4-метилпиридина, соединение 22а, используя 2-фтор-6-метилпиридин (201,1 мг, 1,81 ммоль) вместо 2-фтор-4-метилпиридина.

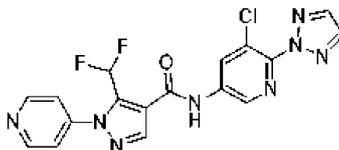
В. N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 24b



Получали так, как описано для N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 22, но используя 2-гидразинил-6-метилпиридин, соединение 24а (47,1 мг, 0,382 ммоль) вместо 2-гидразинил-4-метилпиридина, соединение 22а, с получением указанного в заголовке соединения, загрязненного небольшим количеством 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2. Проводили дополнительную очистку флэш-хроматографией на двух колонках 12 г Silicycle (25-75% ацетон в гептане в 25 объемах колонки и 1:1 изократический ацетон/гептан) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (35,7 мг, 21%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,77-7,93 (м, 2H), 7,51 (д, J=7,82 Гц, 1H), 7,29-7,36 (м, 1H), 2,62 (с, 3H); МС m/e 449,3 (M+H).

Пример 25.

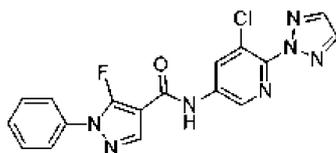
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1-(пиридин-4-ил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 25



Во флакон объемом 8 мл помещали 5-(дифторметил)-1-(пиридин-4-ил)-1Н-пирозол-4-карбоновую кислоту (Enamine, № по каталогу EN300-185785) (55 мг, 0,23 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (59,1 мг, 0,302 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) и пиридин (0,11 мл, 1,37 ммоль) и полученную смесь обрабатывали оксихлоридом фосфора (0,063 мл, 0,69 ммоль) по каплям через шприц в течение 15 с при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (14 часов) и полученный однородный желтый раствор гасили порциями 5М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (всего ~1 мл; pH конечной композиции > 8). Водный слой экстрагировали ДХМ (1×3 мл), а объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением ~120 мг масла. Масло очищали флэш-хроматографией на колонке 12 г Silicycle HP (чистый EtOAc; 10 объемов колонки) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (45,9 мг, 48%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81-8,85 (м, 2H), 8,71 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02-8,13 (м, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,45-7,75 (м, 3H); МС m/e 417,1 (M+H).

Пример 26.

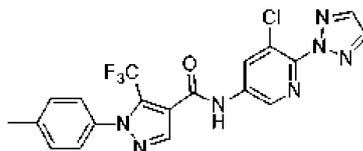
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-1-фенил-1Н-пирозол-4-карбоксамид



Получали по существу так, как описано для N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(дифторметил)-1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, соединение 25, используя 5-фтор-1-фенилпиразол-4-карбоновую кислоту (Eamine, № по каталогу EN300-211840) (101,7 мг, 0,493 ммоль) вместо 5-(дифторметил)-1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты. Очистка флэш-хроматографией (30-80% EtOAc в гептане в 15 объемах колонки) позволила получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (39,8 мг, 21%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (д,  $J=2,53$  Гц, 1H), 8,51 (д,  $J=2,02$  Гц, 1H), 8,09 (д,  $J=3,03$  Гц, 1H), 7,86-7,98 (м, 3H), 7,63-7,70 (м, 2H), 7,51-7,59 (м, 2H), 7,44-7,49 (м, 1H); МС m/e 384,1 (M+H).

Пример 27.

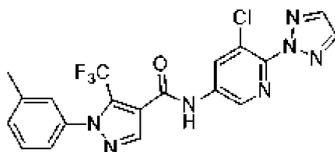
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(п-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, соединение 27



Во флакон объемом 4 мл помещали 4-толилгидразина гидрохлорид (51,9 мг, 0,327 ммоль), ТГФ (0,65 мл), трет-бутоксид калия (0,33 мл, 0,33 ммоль, 1M в ТГФ) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь впоследствии обрабатывали этил 2-(этоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом, INT1 в ТГФ (0,66 мл, 0,5 M, 0,33 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и при 70°C в течение 10 мин. Затем суспензию охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали сульфатом кальция (белый драйерит, 8 меш) (185 мг, 1,359 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 10 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амином, INT2 (64,7 мг, 0,329 ммоль) и перемешивали в течение минуты, затем обрабатывали одной порцией трет-бутоксидом калия (0,49 мл, 0,495 ммоль, 1M в ТГФ) при комнатной температуре и полученную темную реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь разделяли между 5M  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и EtOAc (каждый по 1 мл) и органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке 12 г Silicycle HP (30-100% EtOAc в гептане в 15 объемах колонки) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (27,9 мг, 19% от арилгидразина HCl).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J=2,53$  Гц, 1H), 8,50 (д,  $J=2,53$  Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,34 (с, 4H), 2,47 (с, 3H); МС m/e 448,1 (M+H).

Пример 28.

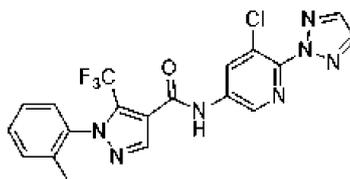
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(м-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, соединение 28



Получали по существу так, как описано для N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(п-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, соединение 27, используя 3-метилфенилгидразина гидрохлорид (51,6 мг, 0,325 ммоль) вместо 4-толилгидразина гидрохлорида с получением после очистки флэш-хроматографией (30-90% EtOAc в гептане) указанного в заголовке соединения в виде порошка грязно-белого цвета (57,7 мг, 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (д,  $J=2,53$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=2,53$  Гц, 1H), 8,03-8,11 (м, 2H), 7,94 (с, 2H), 7,34-7,44 (м, 2H), 7,23-7,26 (м, 2H), 2,45 (с, 3H); МС m/e 448,0 (M+H).

Пример 29.

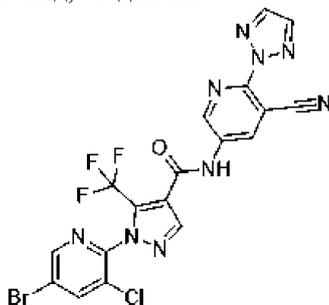
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(о-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, соединение 29



Получали по существу так, как описано для N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(п-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 27, используя 2-метилфенилгидразина гидрохлорид (51,6 мг, 0,325 ммоль) вместо 4-толилгидразина гидрохлорида с получением после очистки флэш-хроматографией (40-90% EtOAc в гептане) указанного в заголовке соединения в виде порошка оранжевого цвета (46,1 мг, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,92-7,97 (м, 3H), 7,45-7,53 (м, 1H), 7,28-7,40 (м, 3H), 2,09 (с, 3H); МС m/e 448,0 (M+H).

Пример 30.

1-(5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 30



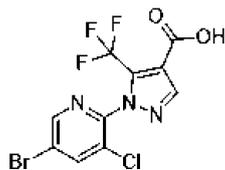
А. Этил 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 30а



, соединение 30а

Раствор (5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)гидразина гидрохлорида (1,0 г, 3,862 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (0,928 г, 3,862 ммоль) и триэтиламина (1,07 мл, 7,724 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 60%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (802 мг, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H), 4,33 (к, J=7,1 Гц, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H). МС m/z 398 (MH<sup>+</sup>).

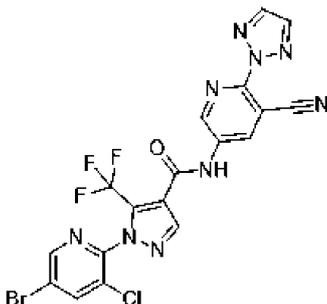
В. 1-(5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 30b



, соединение 30b

Гидроксид лития (168 мг, 4,014 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(5-бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединения 30а (800 мг, 2,007 ммоль) в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего pH доводили до 2-3 с помощью 2N HCl. Смесь концентрировали досуха. Остаток фильтровали через короткую колонку силикагеля со смесью ДХМ/MeOH (9/1, об./об.). После удаления растворителей получали карбоновую кислоту в виде смолы (790 мг, 105%). МС m/z 370 (MH<sup>+</sup>).

С. 1-(5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 30

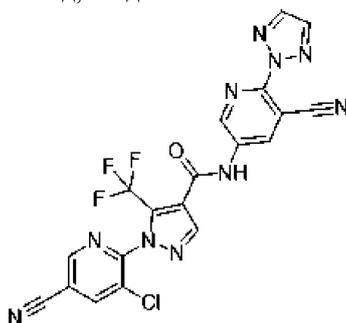


1-(5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение

30b (790 мг, 2,232 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл). Добавляли ДМФА (1 каплю), а затем оксалилхлорид (0,366 мл, 4,264 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч и впоследствии концентрировали досуха с получением неочищенного хлорангидрида. Смесь растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (595 мг, 3,197 ммоль), а затем сразу же добавляли триэтиламин (0,891 мл, 6,394 ммоль). Добавляли ТГФ (10-15 мл) для увеличения растворимости и реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре, а затем гасили водой (10 мл). Через 15 мин перемешивания добавляли 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл) и органические слои экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали в твердое вещество. Неочищенный продукт суспендировали в смеси ДХМ/MeOH (20 мл, 9/1, об./об.) и большую часть непрореагировавшего 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрила удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 15 до 75%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (257 мг, 22%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (с, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 11,30 (с, 1H). МС m/z 539 (MH<sup>+</sup>).

Пример 31.

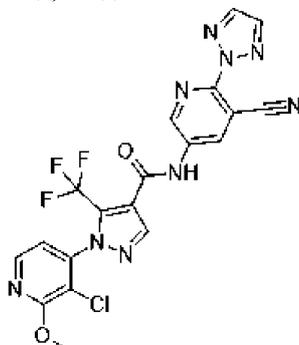
1-(3-Хлор-5-циано-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 31



1-(5-Бром-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 30 (150 мг, 0,278 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) и полученный раствор барботировали азотом в течение приблизительно 15 мин. Добавляли цианид меди (50 мг, 0,557 ммоль) и йодид меди (5 мг, 0,028 ммоль) и плотно закрывали реакционный сосуд завинчивающейся крышкой. Впоследствии смесь нагревали при 140°C в течение 1,5 ч, а затем давали ей остыть до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ЭА (50 мл), дважды промывали 10% NH<sub>4</sub>OH (2×30 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 3%) получали продукт недостаточного качества. В результате препаративной ЖХ (градиент от 28 до 64% ACN/MeOH (1/1, об./об.) в 25 мМ водном растворе ацетата аммония) с последующей экстракцией получали чистый продукт в виде клейкого твердого вещества. В результате растирания в диэтиловом эфире получали порошок (32 мг, 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (с, 2H), 8,72 (с, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,16 (д, J=2,4 Гц, 1H). МС m/z 485 (MH<sup>+</sup>).

Пример 32.

1-(3-Хлор-2-метокси-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 32



А. 3-Хлор-4-фтор-2-метокси-4-ил-пирозол, соединение 32a

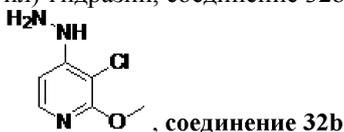


, соединение 32a

3-Хлор-2-метокси-4-иламин (1,95 г, 12,296 ммоль) растворяли во фторводороде пиридина

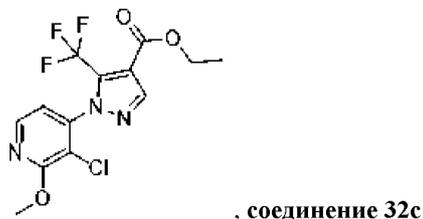
(15 мл) и охлаждали при  $-10^{\circ}\text{C}$ . В течение 30 мин частями добавляли нитрит натрия (1,273 г, 18,444 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и, наконец, ее нагревали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь выливали на дробленый лед (приблизительно 50 г). Смесь нейтрализовали 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , а органическое вещество экстрагировали с использованием ЭА (200 мл). Органический слой дополнительно промывали солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-хлор-4-фтор-2-метоксипиридина в виде коричневатого масла (2,14 г, 75%).

В. (3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-гидразин, соединение 32b



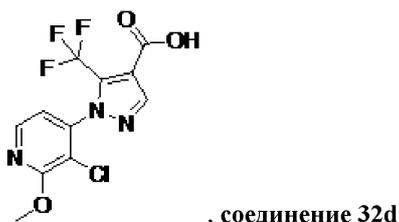
Моногидрат гидразина (2,1 мл, 27,816 ммоль) добавляли к раствору 3-хлор-4-фтор-2-метоксипиридина, соединение 32a (2,14 г, 9,272 ммоль), в этаноле (15 мл) и перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение ночи. Впоследствии смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали до получения темного масла. Добавляли воду (20 мл) и 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 мл). Органические вещества экстрагировали с помощью ДХМ (2×40 мл). Объединенные экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 5%) получали желаемый гидразин в виде твердого вещества красноватого цвета (762 мг, 33%). МС  $m/z$  174 ( $\text{MH}^+$ ).

С. Этил 1-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 32c



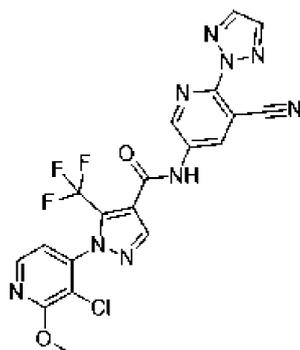
Раствор (3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)гидразина, соединение 32b (0,769 г, 4,43 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,064 г, 4,43 ммоль), и триэтиламина (1,23 мл, 8,859 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение ночи при  $80^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 60%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (349 мг, 21%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,31 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H), 4,04 (с, 3H), 4,33 (к,  $J=7,1$  Гц, 2H), 7,49 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,40 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,46 (с, 1H). МС  $m/z$  350 ( $\text{MH}^+$ ).

С. 1-(3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 32d



Гидроксид лития (78 мг, 1,87 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 32c (327 мг, 0,935 ммоль), в ТГФ (4 мл) и воде (1 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего pH доводили до 2-3 с помощью 2N HCl. Смесь концентрировали досуха. Остаток фильтровали через короткую колонку силикагеля со смесью ДХМ/MeOH (9/1, об./об.). После удаления растворителей получали карбоновую кислоту в виде кристаллического твердого вещества белого цвета (296 мг, 93%). МС  $m/z$  322 ( $\text{MH}^+$ ).

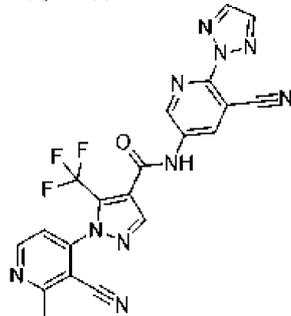
Е. 1-(3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 32



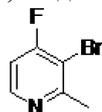
Оксалилхлорид (0,158 мл, 1,841 ммоль) добавляли к раствору 1-(3-хлор-2-метокси-4-ил)-5-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 32d (296 мг, 0,92 ммоль), в ДХМ (10 мл) и ДМФА (1 капля) при комнатной температуре. Впоследствии полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин, а затем концентрировали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (10 мл) и ТГФ (10 мл) и добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (256 мг, 1,376 ммоль), а затем сразу же добавляли триэтиламин (0,384 мл, 2,752 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре и, наконец, гасили водой (10 мл). Через 15 мин перемешивания добавляли 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл) и органическое вещество экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до получения неочищенного твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 5%) получали загрязненное указанное в заголовке соединение. В результате препаративной ЖХ (градиент от 30 до 73% ACN/MeOH (1/1, об./об.) в 25 мМ водном растворе бикарбоната аммония) с последующей экстракцией получали чистый продукт в виде клейкого твердого вещества. В результате растирания в диэтиловом эфире получали порошок (135 мг, 29%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,06 (с, 3H), 7,50 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,42 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 11,28 (с, 1H). МС m/z 490 (MH<sup>+</sup>).

Пример 33.

1-(3-Циано-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 33



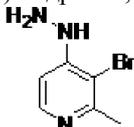
А. 3-Бром-4-фтор-2-метилпиридин, соединение 33a



, соединение 33a

3-Бром-2-метилпиридин-4-иламин (1,98 г, 10,586 ммоль) растворяли во фторводороде пиридина (15 мл) и охлаждали при -10°C. В течение 30 мин порциями добавляли нитрит натрия (1,096 г, 15,879 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и, наконец, ее нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь выливали на дробленый лед (приблизительно 50 г). Смесь нейтрализовали 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, а органическое вещество экстрагировали с использованием ЭА (200 мл). Органический слой дополнительно промывали соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного 3-бром-4-фтор-2-метилпиридина в виде коричневатого масла, соединение 33a (1,48 г, 72%).

В. (3-Бром-2-метилпиридин-4-ил)-гидразин, соединение 33b

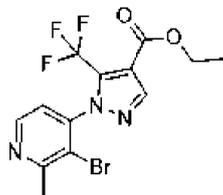


, соединение 33b

Моногидрат гидразина (1,76 мл, 23,367 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-4-фтор-2-метилпиридина, соединение 33a (1,48 г, 7,789 ммоль), в этаноле (15 мл) и перемешивали при 80°C в течение

ночи. Затем смесь оставляли остывать до комнатной температуры и частично концентрировали, пока желаемый продукт не кристаллизовался. Добавляли воду и суспензию перемешивали в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и промывали водой. В результате сушки на воздухе получали чистый гидразин (737 мг, 46%). Фильтрат экстрагировали с помощью ДХМ (2×40 мл). Объединенные экстракты сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. В результате хроматографии на силикагеле (градиент МеОН в ДХМ от 0 до 5%) получали вторую часть желаемого гидразина в виде твердого вещества грязно-белого цвета (347 мг, 18%). МС  $m/z$  202 ( $MH^+$ ).

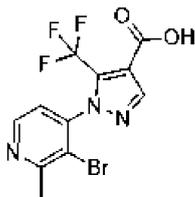
С. Этил 1-(3-бром-2-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 33с



, соединение 33с

Раствор (3-бром-2-метилпиридин-4-ил)гидразина, соединение 33b (1,084 г, 5,365 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,289 г, 5,365 ммоль), и триэтиламина (1,49 мл, 10,73 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 60%) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (637 мг, 31%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,31 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 4,33 (к,  $J=7,1$  Гц, 2H), 7,72 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,69 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H). МС  $m/z$  378 ( $MH^+$ ).

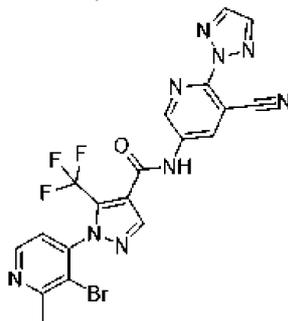
Д. 1-(3-Бром-2-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 33d



, соединение 33d

Гидроксид лития (78 мг, 1,87 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(3-бром-2-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 33с (310 мг, 0,820 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (1 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего рН доводили до 2-3 с помощью 2N HCl. Смесь концентрировали досуха. Остаток фильтровали через короткую колонку силикагеля со смесью ДХМ/МеОН (9/1, об./об.). После удаления растворителей получали карбоновую кислоту в виде аморфного твердого вещества (262 мг, 90%). МС  $m/z$  349 ( $MH^+$ ).

Е. 1-(3-Бром-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 33е

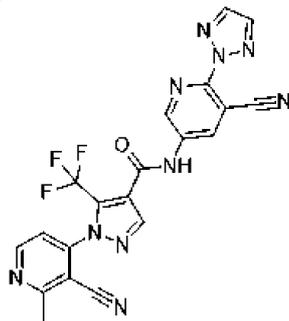


, соединение 33е

Оксалилхлорид (0,158 мл, 1,841 ммоль) добавляли к раствору 1-(3-бром-2-метилпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 33d (262 мг, 0,748 ммоль), в ДХМ (10 мл) и ДМФА (1 капля) при комнатной температуре. Впоследствии полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин, а затем концентрировали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (20 мл) и ТГФ (20 мл) и добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил (208 мг, 1,119 ммоль), а затем сразу же добавляли триэтиламин (0,312 мл, 2,239 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре и, наконец, гасили водой (10 мл). Через 15 мин перемешивания добавляли 1M  $Na_2CO_3$  (25 мл) и органические слои экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали до получения неочищенного твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 15 до 75%) получали указанное в заголовке соединение в виде клейкого твердого вещества (114 мг, 27%). МС  $m/z$

518(MH<sup>+</sup>).

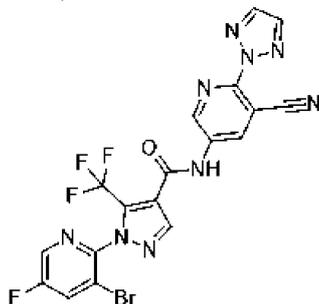
Г. 1-(3-циано-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 33



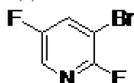
1-(3-Бром-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 33e (114 мг, 0,220 ммоль), растворяли в ДМФА (2 мл) и полученный раствор барботировали азотом в течение приблизительно 15 мин. Добавляли цианид меди (39 мг, 0,440 ммоль) и йодид меди (5 мг, 0,028 ммоль) и плотно закрывали реакционный сосуд завинчивающейся крышкой. Впоследствии смесь нагревали при 140°C в течение 45 мин, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ЭА (50 мл), дважды промывали 10% NH<sub>4</sub>OH (2×30 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 3%) получали продукт в виде клейкого твердого вещества. В результате повторной кристаллизации из ACN (3 мл) получали твердое вещество белого цвета (43 мг, 38%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,84 (с, 3H), 7,88 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,04 (д, J=5,3 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,38 (с, 1H). МС m/z 465 (MH<sup>+</sup>).

Пример 34.

1-(3-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 34



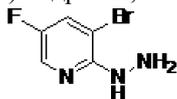
А. 3-Бром-2,5-дифторпиридин, соединение 34a



, соединение 34a

3-Бром-5-фторпиридин-2-иламин (2,17 г, 11,361 ммоль) растворяли во фторводороде пиридина (15 мл) и охлаждали при температуре -10°C. В течение 30 мин порциями добавляли нитрит натрия (1,176 г, 17,042 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и, наконец, нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь выливали на дробленый лед (приблизительно 50 г). Смесь нейтрализовали 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и органическое вещество экстрагировали с использованием ЭА (2 × 100 мл). Органические слои дополнительно промывали соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-бром-2,5-дифторпиридина в виде коричневатого масла (1,48 г, 66%).

В. (3-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-гидразин, соединение 34b

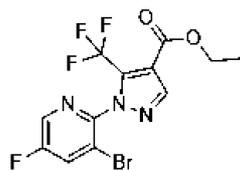


, соединение 34b

Моногидрат гидразина (1,95 мл, 25,518 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-2,5-дифторпиридина, соединение 34a (1,65 г, 8,506 ммоль), в этаноле (15 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь оставляли остывать до комнатной температуры и частично концентрировали, пока желаемый продукт не кристаллизовался. Добавляли воду и суспензию перемешивали в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и промывали водой. В результате сушки на воздухе получали чистый гидразин (1,36 г, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,18 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,93 (дд, J=7,8, 2,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,6

Гц, 1H). МС m/z 206 (MН<sup>+</sup>).

С. Этил 1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 34с



, соединение 34с

Раствор (3-бром-5-фторпиридин-2-ил)гидразина, соединение 34b (1,36 г, 6,601 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,586 г, 6,601 ммоль), и триэтиламина (1,83 мл, 13,203 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 60%) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (1,86 мг, 73%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H), 4,34 (к, J=7,1 Гц, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,67 (дд, J=7,7, 2,6 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,7 Гц, 1H). МС m/z 382 (MН<sup>+</sup>).

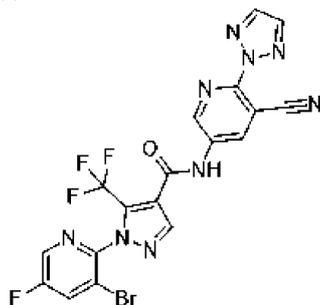
Д. 1-(3-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 34d



, соединение 34d

Гидроксид лития (180 мг, 4,287 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 34с (819 мг, 2,143 ммоль), в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего pH доводили до 2-3 с помощью 2N HCl. Смесь концентрировали досуха. Остаток фильтровали через короткую колонку силикагеля со смесью ДХМ/MeOH (9/1, об./об.). После удаления растворителей получали карбоновую кислоту в виде аморфного твердого вещества (750 мг, 98%). МС m/z 354 (MН<sup>+</sup>).

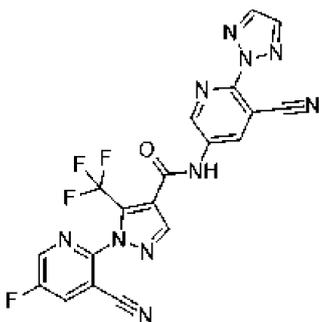
Е. 1-(3-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксаид, соединение 34



Оксалилхлорид (0,364 мл, 4,237 ммоль) добавляли к раствору 1-(3-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 34d (750 мг, 2,118 ммоль), в ДХМ (15 мл) и ДМФА (1 капля) при комнатной температуре. Впоследствии полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин, а затем концентрировали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (10 мл) и ТГФ (30 мл) и добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (591 мг, 3,177 ммоль), а затем сразу же добавляли триэтиламин (0,886 мл, 6,354 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре и, наконец, гасили водой (10 мл). Через 15 мин перемешивания добавляли 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл) и органические слои экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до получения неочищенного твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 5%) получали соединение в виде клейкого твердого вещества. Чистое указанное в заголовке соединение получали в результате хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 15 до 100%) в виде кристаллического твердого вещества белого цвета (252 мг, 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (с, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,70 (дд, J=7,6, 2,6 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 11,31 (с, 1H). МС m/z 522 (MН<sup>+</sup>).

Пример 35.

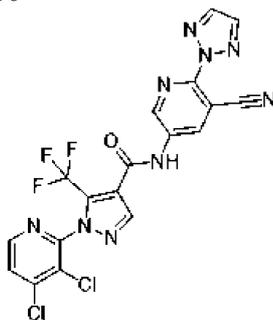
1-(3-Циано-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксаид, соединение 35



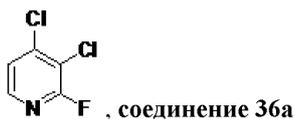
1-(3-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 34 (198 мг, 0,379 ммоль), растворяли в ДМФА (5 мл) и полученный раствор барботировали азотом в течение приблизительно 15 мин. Добавляли цианид меди (68 мг, 0,758 ммоль) и йодид меди (7 мг, 0,038 ммоль) и плотно закрывали реакционный сосуд завинчивающейся крышкой. Впоследствии смесь нагревали при 140°C в течение 90 мин, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ЭА (50 мл), дважды промывали 10% NH<sub>4</sub>OH (2×30 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 15 до 75%) получали продукт в виде твердого вещества белого цвета (138 мг, 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (с, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,92 (дд, J=7,9, 2,9 Гц, 1H), 9,02-9,10 (м, 2H), 11,43 (с, 1H). МС m/z 369 (МН<sup>+</sup>).

Пример 36.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дихлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 36



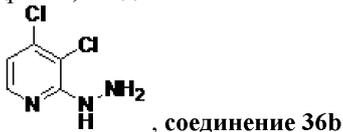
А. 3,4-Дихлор-2-фторпиридин, соединение 36а



, соединение 36а

Гидрохлорид 3-хлор-2-фторпиридин-4-иламина (2,25 г, 12,296 ммоль) растворяли во фторводороде пиридина (15 мл) и охлаждали при -10°C. В течение 30 мин порциями добавляли нитрит натрия (1,273 г, 18,444 ммоль). Смесь оставляли прогреться до комнатной температуры и, наконец, нагревали при 60°C в течение 1 часа. Смесь выливали на дробленый лед (приблизительно 50 г). Смесь нейтрализовали 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, а органическое вещество экстрагировали с использованием ЭА (200 мл). Органические слои дополнительно промывали соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3,4-дихлор-2-фторпиридина в виде твердого вещества коричневого цвета (1,09 г, 50%). МС m/z 165 (МН<sup>+</sup>).

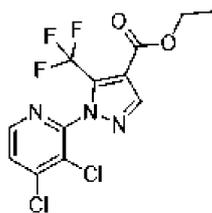
В. (3,4-Дихлорпиридин-2-ил)-гидразин, соединение 36b



, соединение 36b

Моногидрат гидразина (1,48 мл, 19,701 ммоль) добавляли к раствору 3,4-дихлор-2-фторпиридина, соединение 36а (1,09 г, 6,567 ммоль), в этаноле (15 мл) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Затем смесь оставляли остывать до комнатной температуры и частично концентрировали, пока желаемый продукт не кристаллизовался. Добавляли воду и суспензию перемешивали в течение 30 мин. Осадок фильтровали и промывали водой с получением неочищенного гидразина (487 мг, 50%). МС m/z 178 (МН<sup>+</sup>).

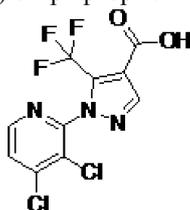
С. Этил 1-(3,4-дихлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 36с



, соединение 36с

Раствор (3,4-дихлорпиридин-2-ил)гидразина, соединение 36b (487 мг, 2,736 ммоль), этил 2-(этокси-метил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (657 мг, 2,736 ммоль), и триэтиламина (0,763 мл, 5,471 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 25%) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (646 мг, 66%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H), 4,39 (к, J=7,1 Гц, 2H), 7,63 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,2 Гц, 1H). МС m/z 354 (МН<sup>+</sup>).

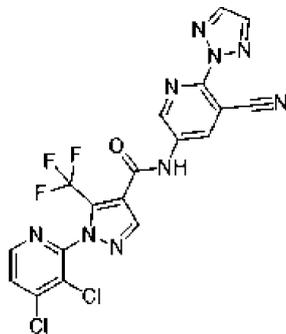
Д. 1-(3,4-Дихлорпиридин-2-ил)-5-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 36d



, соединение 36d

Этил 1-(3,4-дихлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 36с (643 мг, 1,79 ммоль) и гидроксид лития (150 мг, 3,581 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в ТГФ (6 мл) и воде (2 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч, а затем доводили рН до 2-3 с помощью 2N HCl. Смесь концентрировали досуха. Остаток фильтровали через короткую колонку силикагеля со смесью ДХМ/МеОН (9/1, об./об.) с получением карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (645 мг, 109%). МС m/z 326 (МН<sup>+</sup>).

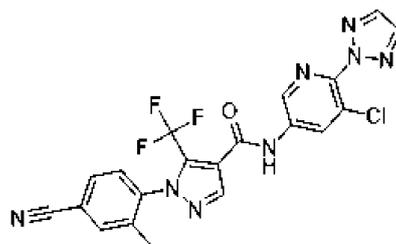
Е. N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дихлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 36



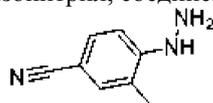
1-(3,4-Дихлорпиридин-2-ил)-5-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 36е (645 мг, 1,978 ммоль), обрабатывали оксалилхлоридом (0,34 мл, 3,956 ммоль) в ДХМ (15 мл) и ДМФА (1 капля) при комнатной температуре. Затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин и концентрировали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (10 мл) и ТГФ (30 мл) и добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (552 мг, 2,967 ммоль), а затем сразу же добавляли триэтиламин (0,827 мл, 5,934 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре и, наконец, гасили водой (10 мл). Через 15 мин перемешивания добавляли 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл) и органическое вещество экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле (градиент МеОН в ДХМ от 0 до 3%) получали соединение в виде клейкого твердого вещества. Чистое указанное в заголовке соединение получали после препаративной ЖХ (градиент от 30 до 73% АСН/МеОН (1/1, об./об.) в 25 mM водном растворе бикарбоната аммония) с последующей экстракцией. В результате растирания в диэтиловом эфире получали порошок белого цвета (233 мг, 24%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,59-8,73 (м, 2H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,43 (с, 1H). МС m/z 326 (МН<sup>+</sup>).

Пример 37.

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-циано-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 37



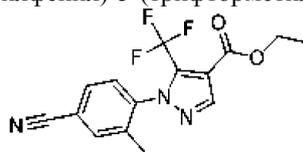
А. 4-Гидразинил-3-метилбензонитрил, соединение 37а



, соединение 37а

Смесь  $\{Pd(\text{циннамил})Cl\}_2$  (85,4 мг, 0,165 ммоль) и Mor-DalPhos (152,9 мг, 0,33 ммоль) в диоксане (5 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 4-хлор-3-метилбензонитрил (500 мг, 3,30 ммоль) и трет-бутоксид натрия (633,3 мг, 6,60 ммоль) и смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали моногидратом гидразина (337 мг, 6,60 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Затем смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (50 мл  $\times$ 3). Фильтрат собирали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета непосредственно для следующей стадии.

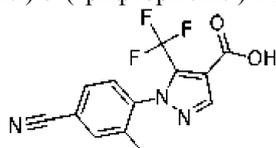
В. Этил 1-(4-циано-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 37b



, соединение 37b

Раствор 4-гидразинил-3-метилбензонитрила, соединение 37а (560 мг, 3,80 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,371 г, 5,71 ммоль), и триэтиламина (1,153 г, 11,42 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (670 мг, 51%). МС  $m/z$  323,9 ( $MH^+$ ).

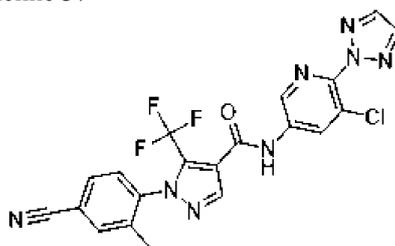
С. 1-(4-Циано-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 37с



, соединение 37с

Этил 1-(4-циано-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 37b (670 мг, 1,93 ммоль), и гидроксид лития (162 мг, 3,86 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) в течение 3 ч. К смеси добавляли 5%  $KHSO_4$  для доведения pH до 3~4. К смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества коричневого цвета, который напрямую использовали на следующей стадии. Выход: 610 мг, 106,9%.

D. N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-циано-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 37

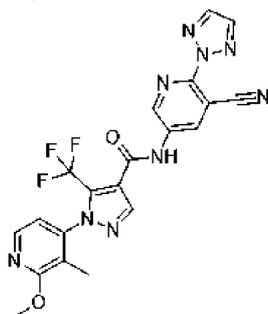


1-(4-Циано-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 37с (250 мг, 0,847 ммоль), обрабатывали оксалилхлоридом (260 мг, 1,694 ммоль) в ДХМ (15 мл) и ДМФА (1 капля) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали в течение 45 мин и концентрировали до-

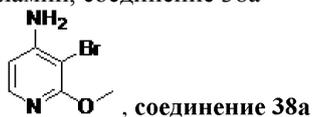
суха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (198,8 мг, 1,016 ммоль), а затем сразу же добавляли пиридин (167 мг, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и, наконец, гасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до получения неочищенного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-циано-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 37 (129,5 мг, 32%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,26 (с, 1Н), 8,82 (д, J=2,21 Гц, 1Н), 8,64 (д, J=2,21 Гц, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,16 (с, 2 Н), 8,04 (с, 1Н), 7,91 (дд, J=8,16, 1,54 Гц, 1Н), 7,72 (д, J=8,16 Гц, 1Н), 2,04 (с, 3Н). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup>472,9.

Пример 38.

N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 38

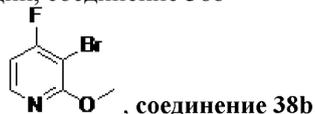


А. 3-Бром-2-метоксипиридин-4-иламин, соединение 38а



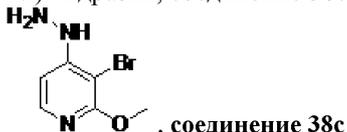
Раствор бромсукцинимид (2,15 г, 12,083 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли по каплям к раствору 2-метоксипиридин-4-иламина (1,5 г, 12,083 ммоль) в ДХМ (85 мл), поддерживая температуру ниже 5°C. Реакцию продолжали в течение 30 мин и впоследствии концентрировали досуха. Остаток растворяли в ЭА (50 мл) и промывали водой (40 мл) и соевым раствором (20 мл). В результате сушки над MgSO<sub>4</sub>, фильтрации и удаления растворителя получали неочищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 30%) с получением чистого масла (2,23 г, 90%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 3,96 (с, 3Н), 4,59 (с, 2Н), 6,28 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,72 (д, J=5,6 Гц, 1Н). МС m/z 203 (МН<sup>+</sup>).

В. 3-Бром-4-фтор-2-метоксипиридин, соединение 38b



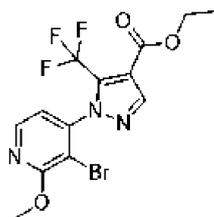
3-Бром-2-метоксипиридин-4-иламин, соединение 38а (2,2 г, 110,835 ммоль), растворяли во фторводороде пиридина (15 мл) и охлаждали при -10°C. В течение 30 мин порциями добавляли нитрит натрия (1,121 г, 16,253 ммоль). Смесь оставляли прогреться до комнатной температуры и, наконец, нагревали при 60°C в течение 1 часа. Смесь выливали на дробленый лед (приблизительно 50 г). Смесь нейтрализовали 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и органическое вещество экстрагировали с использованием ЭА (2 × 100 мл). Органические слои дополнительно промывали соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением чистого 3-бром-4-фтор-2-метоксипиридина (1,78 г, 79%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 4,02 (с, 3Н), 6,72 (дд, J=7,3, 5,6 Гц, 1Н), 8,03 (дд, J=7,9, 5,5 Гц, 1Н).

С. (3-Бром-2-метоксипиридин-4-ил)-гидразин, соединение 38с



Раствор 3-бром-4-фтор-2-метоксипиридина, соединение 38b (1,75 г, 8,495 ммоль), и гидразина моногидрата (1,92 мл, 25,484 ммоль) нагревали при 80°C в диоксане (15 мл) в течение 16 ч. Впоследствии смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали до получения темного масла. Добавляли воду (20 мл) и 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл). Органическое вещество экстрагировали с помощью ДХМ (2×40 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 5%) получали желаемый гидразин в виде твердого вещества бежевого цвета (1,51 г, 81%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,82 (с, 3Н), 4,35 (с, 2Н), 6,76 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 7,73 (д, J=5,7 Гц, 1Н). МС m/z 218(МН<sup>+</sup>).

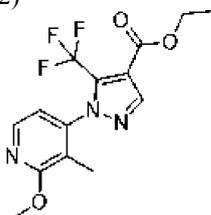
Д. Этил 1-(3-бром-2-метоксипиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 38d



, соединение 38d

Раствор (3-бром-2-метоксипиридин-4-ил)гидразина, соединение 38с (1,5 г, 6,879 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT 1 (1,65 г, 6,879 ммоль), и триэтиламина (1,92 мл, 13,758 ммоль) в этаноле (25 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 25%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,02 г, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H), 4,09 (с, 3H), 4,39 (к, J=7,2 Гц, 2H), 6,95 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,24 (д, J=5,2 Гц, 1H). MS m/z 394 (MН<sup>+</sup>).

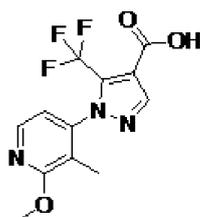
Е. Этил 1-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 38e (VILL\_chrocaboy\_2247\_2)



, соединение 38e

Раствор этил 1-(3-бром-2-метоксипиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 38d (926 мг, 2,349 ммоль), и триметилбороксина (0,656 мл, 4,699 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (2 мл) барботировали азотом. Добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (649 мг, 4,699 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (211 мг, 0,235 ммоль). Полученный раствор нагревали при 100°C в течение 1 ч и впоследствии оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли ЕА (50 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Водный слой экстрагировали обратно с помощью ЭА (25 мл) и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 30%) получали этил 1-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,89 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 4,38 (к, J=7,1 Гц, 2H), 6,80 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H). MS m/z 330 (MН<sup>+</sup>).

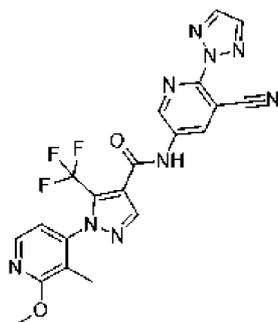
Ф. 1-(2-Метокси-3-метилпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 38f



, соединение 38f

Этил 1-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 38e (642 мг, 1,95 ммоль), и гидроксид лития (164 мг, 3,899 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч, а затем доводили рН до 2-3 с помощью 2 ННСl. Смесь концентрировали досуха. Остаток фильтровали через короткую колонку силикагеля со смесью ДХМ/MeOH (9/1, об./об.) с получением карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (675 мг, 103%). MS m/z 302 (MН<sup>+</sup>).

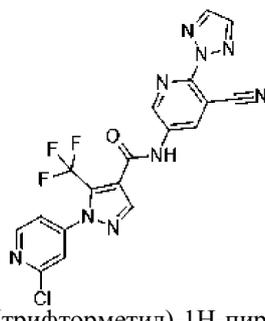
Г. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 38



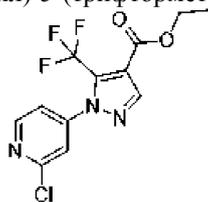
Оксалилхлорид (0,385 мл, 4,482 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-метокси-3-метилпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 38e (675 мг, 2,241 ммоль), в ДХМ (15 мл) и ДМФА (1 капля) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин. После завершения раствор концентрировали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (10 мл) и ТГФ (30 мл) и добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинонитрил (626 мг, 3,362 ммоль), а затем сразу же добавляли триэтиламин (0,937 мл, 6,723 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре и, наконец, гасили водой (10 мл). Через 15 мин перемешивания добавляли 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл) и органические слои экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до получения неочищенного твердого вещества. В результате фильтрации через короткую колонку с силикагелем (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 5%) получали указанное в заголовке соединение в виде клейкого твердого вещества. Окончательную очистку выполняли с помощью препаративной ЖХ (градиент от 30 до 73% АСН/MeOH (1/1, об./об.) в 25 мМ водном растворе бикарбоната аммония) с последующей экстракцией. В результате растирания в диэтиловом эфире (2 мл) получали твердое вещество белого цвета (137 мг, 13%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,86 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 7,17 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 11,28 (с, 1H). MS m/z 470 (MH<sup>+</sup>).

Пример 39.

1-(2-Хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 39



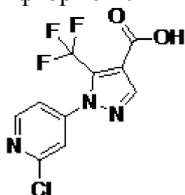
А. Этил 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 39а



, соединение 39а

Раствор (2-хлорпиридин-4-ил)гидразина (1,0 г, 6,965 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,67 г, 6,965 ммоль), и триэтиламина (1,92 мл, 13,758 ммоль) в этаноле (25 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 25%) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (765 мг, 34%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H), 4,39 (к, J=7,2 Гц, 2H), 7,26 (с, 0H), 7,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,4 Гц, 1H). MS m/z 320 (MH<sup>+</sup>).

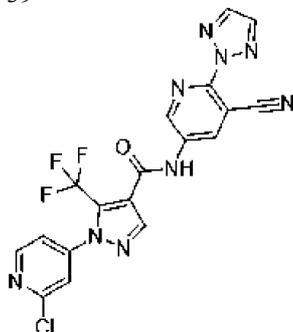
В. 1-(2-Хлорпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 39b



, соединение 39b

Этил 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 39а (758 мг, 2,371 ммоль), и гидроксид лития (199 мг, 4,742 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч, а затем доводили рН до 2-3 с помощью 2 ННСl. Смесь концентрировали досуха. Остаток фильтровали через короткую колонку силикагеля со смесью ДХМ/МеОН (9/1, об./об.) с получением карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (882 мг, 122%). МС m/z 292 (МН<sup>+</sup>).

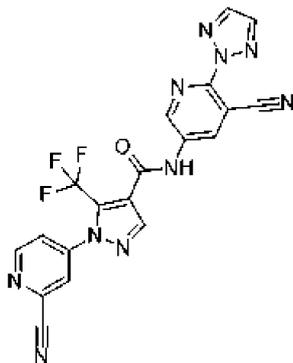
С. 1-(2-Хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 39



1-(2-Хлорпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 39b (691 мг, 2,371 ммоль), обрабатывали оксалилхлоридом (0,407 мл, 4,742 ммоль) в ДХМ (15 мл) и ДМФА (1 капля) при комнатной температуре. Затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин и концентрировали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (10 мл) и ТГФ (30 мл) и добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинонитрил, INT3 (662 мг, 3,557 ммоль), а затем сразу же добавляли триэтиламин (0,991 мл, 7,113 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре и, наконец, гасили водой (10 мл). Через 15 мин перемешивания добавляли 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл) и органические слои экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до получения неочищенного твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле (градиент МеОН в ДХМ от 0 до 3%) получали соединение в виде клейкого твердого вещества. Чистое указанное в заголовке соединение получали после препаративной ЖХ (градиент от 30 до 73% АСН/МеОН (1/1, об./об.) в 25 мМ водном растворе бикарбоната аммония) с последующей экстракцией. В результате растирания в диэтиловом эфире получали порошок белого цвета (225 мг, 20%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,75 (дд, J=5,4, 1,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 11,34 (с, 1H). МС m/z 460 (МН<sup>+</sup>).

Пример 40.

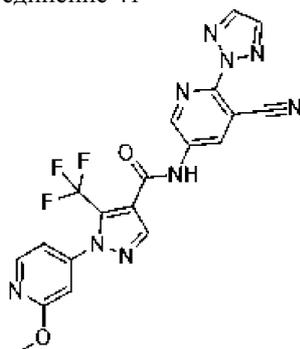
N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 40



1-(2-Хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 39 (174 мг, 0,378 ммоль) растворяли в ДМА (5 мл). При барботировании азотом добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 мг, 0,019 ммоль) и Zn(0) (0,5 мг, 0,008 ммоль). Наконец, добавляли цианид цинка (27 мг, 0,227 ммоль) и смесь нагревали при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охладиться до комнатной температуры и разбавляли ЭА (30 мл) и водой (20 мл). Двойную фазу фильтровали через небольшой слой диатомовой земли, который дополнительно промывали ЭА (2×10 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент МеОН в ДХМ от 0% до 5%) с получением твердого вещества бежевого цвета. В результате растирания в АСН и фильтрации получали чистое соединение в виде твердого вещества белого цвета (116 мг, 67%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07 (дд, J=5,3, 2,1 Гц, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,00-9,11 (м, 2H), 11,35 (с, 1H). МС m/z 451 (МН<sup>+</sup>).

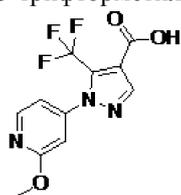
Пример 41.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 41



соединение 41

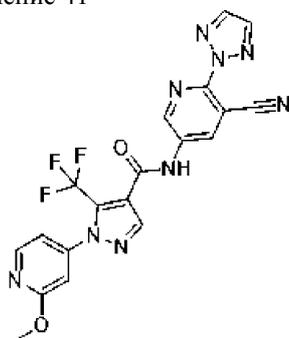
А. 1-(2-Метоксипиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 41а



, соединение 41а

Этил 1-(2-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 39а (1,38 г, 4,137 ммоль), и  $K_2CO_3$  (1,193 г, 8,634 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смеси давали остыть до комнатной температуры и доводили pH до 2-3 при помощи 2N HCl. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток фильтровали через силикагелевую колонку с ДХМ/MeOH (9/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,0 г, 79%). МС m/z 288 ( $MH^+$ ).

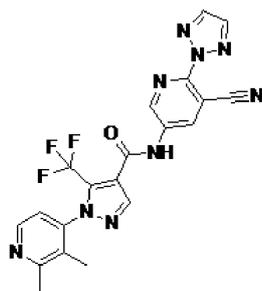
В. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 41



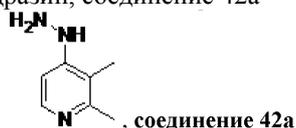
1-(2-Метоксипиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 41а (0,5 г, 1,741 ммоль), обрабатывали оксалилхлоридом (0,299 мл, 3,482 ммоль) в ДХМ (15 мл) и ДМФА (1 капля) при нагревании с обратным холодильником. Через 45 мин реакцию концентрировали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (10 мл) и ТГФ (30 мл) и добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил (626 мг, 3,362 ммоль) с последующим немедленным добавлением триэтиламина (0,937 мл, 6,723 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре и, наконец, гасили водой (10 мл). Через 15 мин перемешивания добавляли 1M  $Na_2CO_3$  (25 мл) и органические слои экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали до получения неочищенного твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 5%) получали соединение в виде клейкого твердого вещества. Чистое указанное в заголовке соединение получали после препаративной ЖХ (градиент от 30 до 73% АСН/MeOH (1/1, об./об.) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с последующей экстракцией ДХМ/1M  $Na_2CO_3$ . N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид получали в виде твердого вещества белого цвета (140 мг, 34%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3,96 (с, 3H), 7,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,19-7,33 (м, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,5 Гц, 1H), 11,31 (с, 1H). МС m/z 456 ( $MH^+$ ).

Пример 42.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-5-трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 42



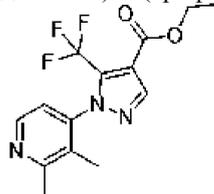
А. (2,3-Диметилпиридин-4-ил)-гидразин, соединение 42а



, соединение 42а

Моногидрат гидразина (5,74 мл, 76,143 ммоль) добавляли к раствору 4-хлор-2,3-диметилпиридин 1-оксида (4,0 г, 25,381 ммоль) в диоксане (15 мл) и перемешивали при 140°C в герметично закрытой пробирке в течение 96 ч. Затем смесь оставляли остыть до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (градиент ДХМ/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 9,0/0,9/0,1, об./об./об. в ДХМ от 0 до 100%) с получением твердого вещества белого цвета (1,72 г, 37%). МС m/z 138 (MН<sup>+</sup>).

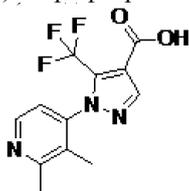
В. Этил 1-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 42b



, соединение 42b

Раствор (2,3-диметилпиридин-4-ил)гидразина, соединение 42а (1,72 г, 12,538 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (3,011 г, 12,538 ммоль), и триэтиламина (3,495 мл, 25,076 ммоль) в этаноле (50 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 25%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (285 мг, 7%). МС m/z 314 (MН<sup>+</sup>).

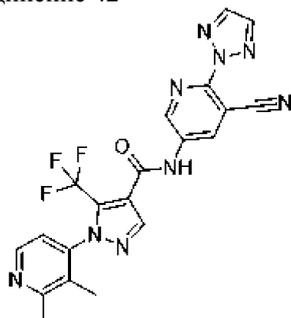
С. 1-(2,3-Диметилпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота соединение 42с



соединение 42с

Этил 1-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 42b (415 мг, 1,325 ммоль), и гидроксид лития (111 мг, 2,649 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч, а затем доводили рН до 2-3 с помощью 2 NHCl. Смесь концентрировали досуха. Остаток фильтровали через короткую колонку силикагеля со смесью ДХМ/MeOH (9/1, об./об.) с получением карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (472 мг, 123%). МС m/z 286 (MН<sup>+</sup>).

Д. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 42

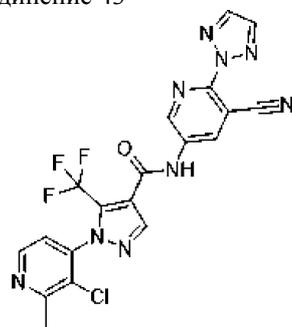


1-(2,3-Диметилпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 42с

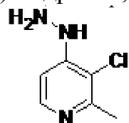
(0,472 г, 1,655 ммоль), обрабатывали оксалилхлоридом (0,284 мл, 3,310 ммоль) в ДХМ (15 мл) и ДМФА (1 капля) при нагревании с обратным холодильником. Через 45 мин реакционную смесь концентрировали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (10 мл) и ТГФ (30 мл) и добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (462 мг, 2,483 ммоль), а затем сразу же добавляли триэтиламин (0,692 мл, 4,965 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре и, наконец, гасили водой (10 мл). Через 15 мин перемешивания добавляли 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл) и органические слои экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 5%) получали соединение в виде твердого вещества. Чистое указанное в заголовке соединение получали после препаративной ЖХ (градиент от 30 до 82% АСН/MeOH (1/1, об./об.) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с последующей экстракцией ДХМ/1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. В результате растирания в диэтиловом эфире получали N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид в виде твердого вещества белого цвета (97 мг, 13%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,95 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 7,40 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,46-8,60 (м, 2H), 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,26 (с, 1H). MS m/z 454 (MH<sup>+</sup>).

Пример 43.

1-(3-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 43



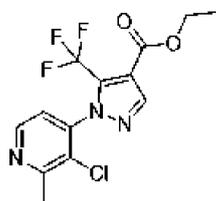
А. (3-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)-гидразин, соединение 43а



, соединение 43а

Моногидрат гидразина (5,74 мл, 76,143 ммоль) добавляли к раствору 3,4-дихлор-2-метилпиридина (2,0 г, 12,344 ммоль) в диоксане (15 мл) и перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем смесь оставляли остыть до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл) и водой (20 мл). Органические вещества экстрагировали ДХМ (2×40 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Неочищенный материал подвергали флэш-хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 7,5%) с получением твердого вещества белого цвета (967 мг, 49%) <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,37 (с, 3H), 4,30 (с, 2H), 6,91 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,94 (д, J=5,6 Гц, 1H). MS m/z 158 (MH<sup>+</sup>).

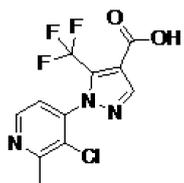
В. Этил 1-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 25b



, соединение 43b

Раствор (3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)гидразина, соединение 43а (967 мг, 6,136 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (11,474 г, 6,136 ммоль), и триэтиламина (1,71 мл, 12,271 ммоль) в этаноле (25 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 25%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (678 мг, 33%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H), 2,75 (с, 3H), 4,39 (к, J=7,1 Гц, 2H), 7,23 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,1 Гц, 1H). MS m/z 334 (MH<sup>+</sup>).

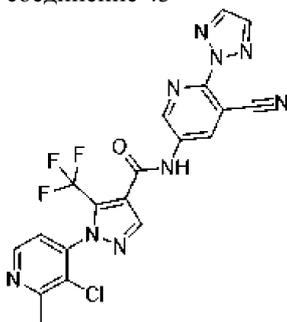
С. 1-(3-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 43с



, соединение 43с

Этил 1-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 43b (675 мг, 2,023 ммоль), и гидроксид лития (170 мг, 4,046 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч, после чего рН доводили до 2-3 с помощью 2N HCl. Смесь концентрировали досуха. Остаток фильтровали через короткую колонку силикагеля со смесью ДХМ/MeOH (9/1, об./об.) с получением карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (774 мг, 125%). MS m/z 306 (MН<sup>+</sup>).

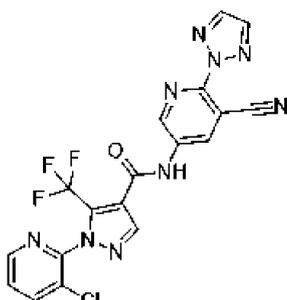
Д. 1-(3-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 43



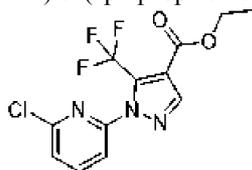
1-(3-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 43с (0,618 г, 2,023 ммоль), обрабатывали оксалилхлоридом (0,695 мл, 8,092 ммоль) в ДХМ (15 мл) и ДМФА (1 капля) с обратным холодильником. Через 45 мин реакционную смесь концентрировали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (10 мл) и ТГФ (30 мл) и добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (565 мг, 3,055 ммоль), а затем сразу же добавляли триэтиламин (0,846 мл, 6,069 ммоль). Добавляли ДМФА (10 мл) для повышения гомогенности. Реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре и, наконец, гасили водой (10 мл). Через 15 мин перемешивания добавляли 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл) и органические слои экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до получения неочищенного твердого вещества. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 5%) получали соединение в виде аморфного твердого вещества. В результате растирания в диэтиловом эфире получали желаемый продукт в виде твердого вещества светло-желтого цвета (430 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 2,78 (с, 3H), 7,27 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,97 (д, J=2,6 Гц, 1H). MS m/z 474 (MН<sup>+</sup>)

Пример 44.

1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 44



А. Этил 1-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 44а

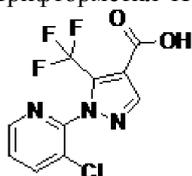


, соединение 44а

Раствор (3-хлорпиридин-2-ил)гидразина (0,80 г, 5,572 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,338 г, 5,572 ммоль), и триэтиламина (1,545 мл, 11,144 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном

давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 30%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,48 г, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,32 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 4,34 (к,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,81 (дд,  $J=8,2, 4,7$  Гц, 1H), 8,38 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,65 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H). МС  $m/z$  320 ( $\text{MH}^+$ ).

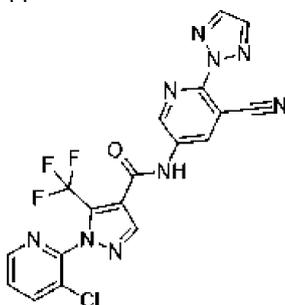
В. 1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 44b



, соединение 44b

Этил 1-(6-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 44a (801 мг, 2,506 ммоль), и гидроксид лития (315 мг, 7,517 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч, а затем доводили рН до 2-3 с помощью 1N HCl. Смесь концентрировали досуха до получения неочищенной карбоновой кислоты (731 мг, 99%). МС  $m/z$  292 ( $\text{MH}^+$ )

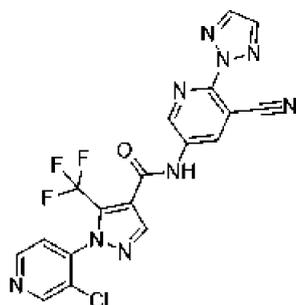
С. 1-(3-Хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 44



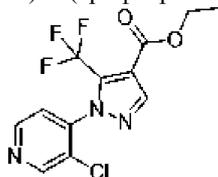
(1-хлор-2-метилпропенил)диметиламин (1,375 мл, 9,979 ммоль) добавляли порциями к раствору 1-(3-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 44b (0,750 г, 2,495 ммоль), в сухом ТГФ (15 мл), отслеживая с помощью ЖХ-МС. К неочищенному раствору полученного хлорангирида добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (774 мг, 2,495 ммоль), и триэтиламин (0,696 мл, 4,990 ммоль). Реакцию продолжали в течение 2 ч и затем гасили 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Водную фазу экстрагировали ДХМ, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0% до 2%) с получением чистого продукта. В результате растирания в диэтиловом эфире получали порошок белого цвета (466 мг, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,82 (дд,  $J=8,1, 4,7$  Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,41 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,67 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 8,86 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 9,08 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 11,31 (с, 1H). МС  $m/z$  460 ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 45.

1-(3-Хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 45



А. Этил 1-(3-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 45a

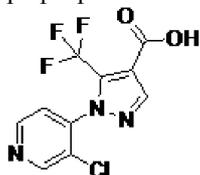


, соединение 45a

Раствор (3-хлорпиридин-4-ил)гидразина (0,80 г, 5,572 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,338 г, 5,572 ммоль), и триэтиламина (1,545 мл, 11,144 ммоль) в этано-

ле (15 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 50%) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (541 мг, 30%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H), 4,39 (к, J=7,1 Гц, 2H), 7,39 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H). МС m/z 320 (МН<sup>+</sup>).

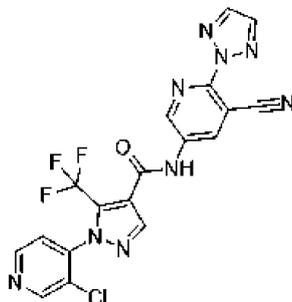
В. 1-(3-Хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 45b



, соединение 45b

Этил 1-(3-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 45a (535 мг, 1,674 ммоль), и гидроксид лития (211 мг, 5,021 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч, после чего рН доводили до 2-3 с помощью 1N HCl. Смесь концентрировали досуха до получения неочищенной карбоновой кислоты (760 мг, 160%). МС m/z 291(МН<sup>+</sup>).

С. 1-(3-Хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 45

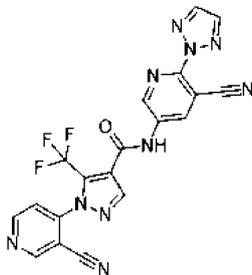


(1-Хлор-2-метилпропенил)диметиламин (0,898 мл, 6,520 ммоль) добавляли порциями к раствору 1-(3-хлорпиридин-2-ил)-5-трифторметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 45b (0,490 г, 1,630 ммоль), в сухом ТГФ (15 мл), отслеживая с помощью ЖХ-МС. К неочищенному раствору полученного хлорангирида добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (202 мг, 1,087 ммоль), и триэтиламин (0,454 мл, 3,260 ммоль). Реакцию продолжали в течение 2 ч и затем гасили 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органические вещества экстрагировали ДХМ, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0% до 8%) с получением чистого продукта. В результате растирания в диэтиловом эфире получали твердое вещество белого цвета (250 мг, 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,79-8,96 (м, 2H), 9,00-9,11 (м, 2H), 11,29 (с, 1H). МС m/z 460 (МН<sup>+</sup>).

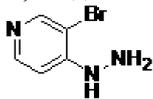
Пример 46.

N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 46

и



А. (3-Бромпиридин-4-ил)гидразин, соединение 46a



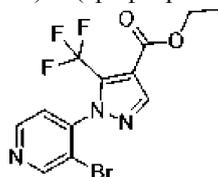
, соединение 46a

Раствор 3-бром-4-хлорпиридина (1,295 г, 6729 ммоль) и гидразина моногидрата (1,01 мл, 13,459 ммоль) нагревали при 100°C в диоксане (15 мл) в течение 16 ч.

Впоследствии смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали до получения темного масла. Добавляли воду (20 мл) и 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл). Органические вещества экстрагировали с помощью ДХМ (2×40 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильт-

рат концентрировали. В результате хроматографии на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 7%) получали желаемый гидразин в виде твердого вещества бежевого цвета (492 мг, 35%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,34 (с, 2H), 7,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H). МС m/z 188 ( $\text{MH}^+$ ).

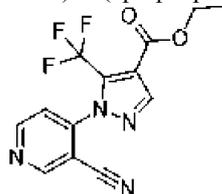
В. Этил 1-(3-бромпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 46b



, соединение 46b

Раствор (3-бромпиридин-4-ил)гидразина, соединение 46a (0,492 г, 2,617 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (0,628 г, 2,617 ммоль), и триэтиламина (0,725 мл, 5,233 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 30%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (300 мг, 31%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H), 4,34 (к, J=7,1 Гц, 2H), 7,93 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,84 (д, J=5,1 Гц, 1H), 9,08 (с, 1H). МС m/z 364 ( $\text{MH}^+$ ).

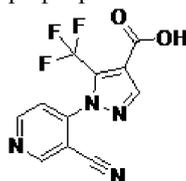
С. Этил 1-(3-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 46с



, соединение 46с

Этил 1-(3-бромпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 46b (300 мг, 0,824 ммоль), растворяли в ДМФА (5 мл) и полученный раствор барботировали азотом в течение приблизительно 15 мин. Добавляли цианид меди (147 мг, 1,648 ммоль) и йодид меди (15 мг, 0,082 ммоль) и плотно закрывали реакционный сосуд завинчивающейся крышкой. Затем смесь нагревали при 140°C в течение 2 ч и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью ЭА (30 мл), фильтровали через слой диатомитовой земли и концентрировали до получения неочищенного остатка. В результате хроматографии на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 30%) получали продукт достаточного качества в виде вязкого масла (201 мг, 64%). МС m/z 311 ( $\text{MH}^+$ ).

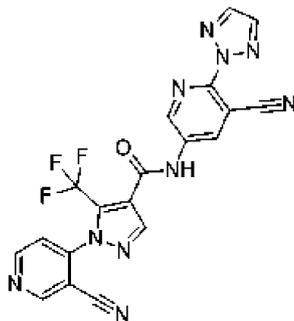
Д. 1-(3-Цианопиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 46d



соединение 46d

Этил 1-(3-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 46с (200 мг, 0,645 ммоль), и гидроксид лития (81 мг, 1,934 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в ТГФ (2 мл) и воде (1 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч и смесь концентрировали досуха до получения неочищенной карбоновой кислоты (287 мг, 157%). МС m/z 283 ( $\text{MH}^+$ ).

Е. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 46

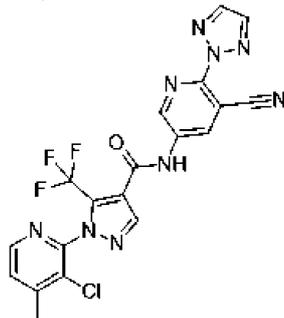


(1-Хлор-2-метилпропенил)диметиламин (0,345 мл, 2,503 ммоль) добавляли порциями к раствору 1-(3-цианопиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 46d (0,182 г, 0,626 ммоль), в сухом ТГФ (10 мл), отслеживая с помощью ЖХ-МС. К неочищенному раствору полученного хлорангидрида добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (78 мг, 0,417

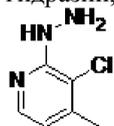
ммоль), и триэтиламин (0,175 мл, 1,252 ммоль). Реакцию продолжали в течение 2 ч и затем гасили 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органические вещества экстрагировали ДХМ, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 4%) с получением смеси двух продуктов. Preparative ЖХ (градиент ACN/MeOH (1/1, об./об.) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты от 19 до 55%) позволила разделить два соединения. Обе фракции обрабатывали 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, экстрагировали ДХМ, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. В результате растирания в диэтиловом эфире получали твердые вещества белого цвета N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-цианопиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 46 (35 мг, 18%); <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,07 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,19 (д, J=5,4 Гц, 1H), 9,41 (с, 1H), 11,40 (с, 1H). МС m/z 451 (MH<sup>+</sup>)

Пример 47.

1-(3-Хлор-4-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 47



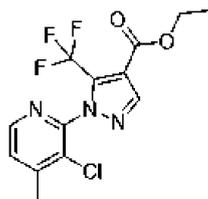
А. (3-Хлор-4-метилпиридин-2-ил)-гидразин, соединение 47а



, соединение 47а

Моногидрат гидразина (3,145 мл, 55,55 ммоль) добавляли к раствору 2,3-дихлор-4-метилпиридина (1,50 г, 9,258 ммоль) в диоксане (30 мл) и перемешивали при 110°C в течение ночи. Затем смесь оставляли остыть до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%) с получением гидразина в виде пены (1,23 мг, 81%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,25 (с, 3H), 4,18 (с, 2H), 6,60 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,91 (д, J=5,0 Гц, 1H). МС m/z 158 (MH<sup>+</sup>).

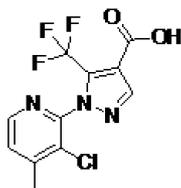
В. Этил 1-(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 47b



, соединение 47b

Раствор (3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)гидразина, соединение 47а (1,23 г, 7,805 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,874 г, 7,805 ммоль), и триэтиламина (2,16 мл, 15,609 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 30%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (300 мг, 31%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 4,34 (к, J=7,1 Гц, 2H), 7,77 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,50 (д, J=4,9 Гц, 1H). МС m/z 334 (MH<sup>+</sup>).

С. 1-(3-Хлор-4-метилпиридин-2-ил)-5-трифторметил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 47с

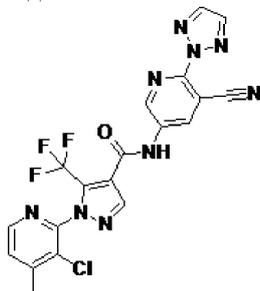


соединение 47с

Этил 1-(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 47b (1,0 г, 2,997 ммоль), и гидроксид лития (377 мг, 8,99 ммоль) перемешивали при комнатной темпера-

туре в ТГФ (8 мл) и воде (2 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч, а затем доводили pH до 2-3 с помощью 2 NHCl. Смесь концентрировали досуха с получением неочищенной карбоновой кислоты (916 мг, 100%, теоретический выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,51 (с, 3H), 7,77 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,48 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H). МС  $m/z$  305 ( $\text{MH}^+$ ).

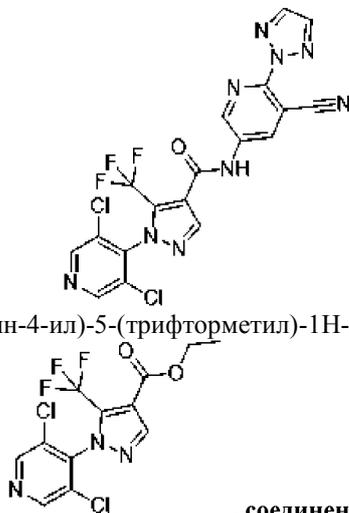
Д. 1-(3-Хлор-4-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 47



(1-Хлор-2-метилпропенил)диметиламин (1,636 мл, 11,868 ммоль) добавляли порциями к раствору 1-(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)-5-трифторметил-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, соединение 47с (0,935 г, 2,967 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл), отслеживая с помощью ЖХ-МС. К неочищенному раствору полученного хлорангирида добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (368 мг, 1,978 ммоль), и триэтиламин (0,827 мл, 5,934 ммоль). Реакцию продолжали в течение 2 ч и затем гасили 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органические вещества экстрагировали ДХМ, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 8%) с получением продукта улучшенного качества. В результате препаративной ЖХ (градиент ACN/MeOH (1/1, об./об.) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты от 19 до 55%) получали чистое соединение. Фракции обрабатывали 1М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, экстрагировали ДХМ, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением твердого вещества белого цвета (85 мг, 9%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,54 (с, 3H), 7,78 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,51 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,88 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 9,11 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 11,39 (с, 1H). МС  $m/z$  305 ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 48.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 48

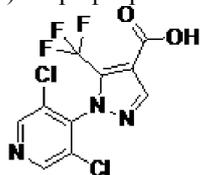


А. Этил 1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилат, соединение 48а

, соединение 48а

Раствор (3,5-дихлорпиридин-4-ил)гидразина (1,0 г, 5,617 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,349 г, 5,617 ммоль), и триэтиламина (1,55 мл, 11,235 ммоль) в этаноле (15 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (558 мг, 27%). МС  $m/z$  354 ( $\text{MH}^+$ )

В. 1-(3,5-Дихлорпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пирозол-4-карбоновая кислота, соединение 48b

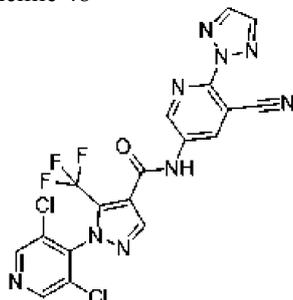


, соединение 48b

Этил 1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилат, соединение 48а

(558 мг, 1,576 ммоль), и гидроксид лития (132 мг, 3,152 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в ТГФ (60 мл) и воде (15 мл). Реакцию продолжали в течение 18 ч, а затем доводили pH до 2-3 с помощью 2 NHCl. Смесь концентрировали досуха с получением неочищенной карбоновой кислоты (514 мг, 100%, теоретический выход). МС m/z 326 (MH<sup>+</sup>).

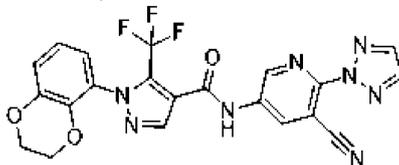
С. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 48



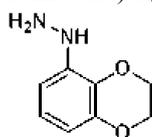
(1-Хлор-2-метилпропенил)диметиламин (1,30 мл, 9,458 ммоль) добавляли порциями к раствору 1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-5-трифторметил-1H-пирозол-4-карбоновой кислоты, соединение 48b (0,514 г, 1,576 ммоль), в сухом ТГФ (16 мл), отслеживая с помощью ЖХ-МС. К неочищенному раствору полученного хлорангидрида добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (440 мг, 2,364 ммоль), и триэтиламин (0,659 мл, 4,728 ммоль). Реакцию продолжали в течение 2 ч и затем гасили 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органические вещества экстрагировали ЭА, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент ЭА в гептане от 0 до 100%). Окончательную очистку проводили с помощью препаративной ЖХ (градиент ACN/MeOH (1/1, об./об.) в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты от 30 до 73%) с получением чистого соединения. Фракции обрабатывали 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, экстрагировали ДХМ, сушили над MgSO<sub>4</sub>, а фильтрат концентрировали до получения аморфного твердого вещества. В результате растирания в диэтиловом эфире получали порошок белого цвета (215 мг, 27%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (с, 2H), 8,84 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 9,01-9,24 (м, 3H), 11,51 (с, 1H). МС m/z 494 (MH<sup>+</sup>).

Пример 49.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 49



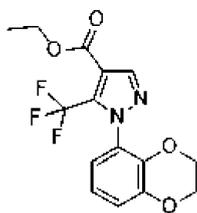
А. (2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)гидразин, соединение 49a



, соединение 49a

К перемешиваемому раствору 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-инамина (300 мг, 1,958 ммоль) в 5M HCl (10 мл) при 0°C добавляли раствор NaNO<sub>2</sub> (136,929 мг, 1,985 ммоль) в воде (2 мл) при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор SnCl<sub>2</sub> (985,2 мг, 4,366 ммоль) в конц. HCl (2 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. Затем смесь доводили до pH 13 с помощью 20% водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=0:100). Растворитель выпаривали с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (150 мг, 45,5%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 167,1.

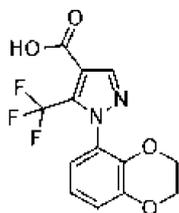
В. Этил 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилат, соединение 49b



, соединение 49b

Этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (263,04 мг, 1,095 ммоль) добавляли к раствору (2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)гидразина, соединение 49а (140 мг, 0,842 ммоль), в EtOH (4 мл) и вводили в реакцию при 80°C в течение 1 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении, а затем очищали с помощью FFS (петролейный эфир/этилацетат= 100:0 - петролейный эфир/этилацетат=70:30). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 342,9.

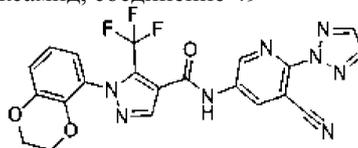
С. 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 49с



, соединение 49с

NaOH (41,53 мг, 1,038 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 49b (120 мг, 0,346 ммоль), в EtOH/H<sub>2</sub>O=1:1 (5 мл) и вводили в реакцию при 28°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Раствор 1М HCl добавляли к смеси для доведения pH до ~5, и образовывалось твердое вещество. Твердое вещество собирали с получением продукта. (115 мг, 78,1%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 314,9.

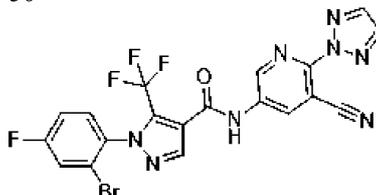
D. N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 49



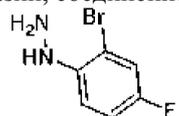
1-(2,3-Дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 49с (95,20 мг, 0,224 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT3 (50 мг, 0,269 ммоль), POCl<sub>3</sub> (41,18 мг, 0,269 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли пиридин (53,101 мг, 0,671 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем добавляли насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 31,49%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 482,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 4,13-4,35 (м, 3H), 4,24-4,35 (м, 1H), 6,96-7,02 (м, 1H), 7,03-7,07 (м, 1H), 7,09-7,13 (м, 1H), 8,29 (с, 2 H), 8,41 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,65 Гц, 1H), 11,21 (с, 1H).

Пример 50.

1-(2-Бром-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 50



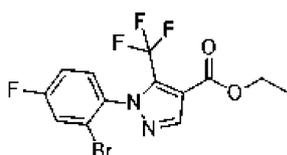
A. (2-Бром-4-фторфенил)гидразин, соединение 50а



, соединение 50а

К перемешиваемому раствору 2-бром-4-фторанилина (2 г, 10,526 ммоль) в 5М HCl (15,18 мл) при 0°C добавляли раствор NaNO<sub>2</sub> (1,089 г, 15,788 ммоль) в H<sub>2</sub>O (8 мл) при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор SnCl<sub>2</sub> (5,94 мг, 15,788 ммоль) в конц. HCl (2,82 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь доводили до pH 12-14 с помощью 20% водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (2 г, 92,7%).

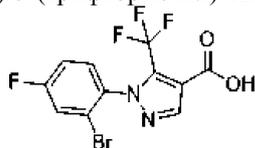
В. Этил 1-(2-бром-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 50b



, соединение 50b

Этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (3,162 г, 13,162 ммоль), добавляли к раствору (2-бром-4-фторфенил)гидразина, соединение 50a (1,8 г, 8,779 ммоль), в EtOH (10 мл) и вводили в реакцию при 80°C в течение 1 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении, затем очищали с помощью FFS (петролейный эфир/этилацетат=100:0 - петролейный эфир/этилацетат=80:20). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением с получением продукта в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 382,8.

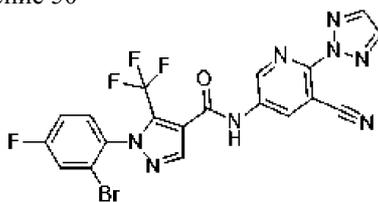
С. 1-(2-Бром-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 50c



, соединение 50c

LiOH (387,5 мг, 16,182 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-бром-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 50b (387 мг, 16,182 ммоль), в EtOH/H<sub>2</sub>O=2:1 (15 мл) и вводили в реакцию при 23°C в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Раствор 1M HCl добавляли к смеси для доведения pH до ~5 и образовывалось твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрацией с получением продукта (1 г, 83,4%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 352,6.

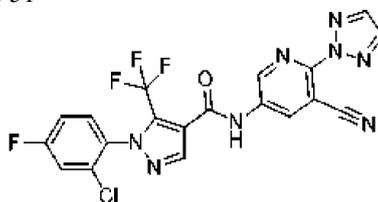
Д. 1-(2-Бром-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 50



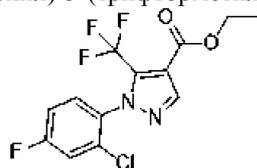
1-(2-Бром-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 50c (200 мг, 0,540 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT3 (102,5 мг, 0,551 ммоль), POCl<sub>3</sub> (99,359 мг, 0,648 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли пиридин (128,14 мг, 1,620 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (46-66% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 16,1%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 522,8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 7,51 (тд, J=8,49, 2,87 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,82, 5,29 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,27, 2,76 Гц, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,50 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,21 Гц, 1H), 9,01-9,09 (м, 1H), 11,25 (уш. с, 1H).

Пример 51.

1-(2-Хлор-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 51



А. Этил 1-(2-хлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 51a

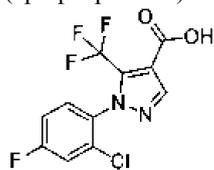


, соединение 51a

Раствор 2-хлор-4-фторфенилгидразина гидрохлорида (400 мг, 2,030 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (585,09 мг, 2,436 ммоль), в EtOH (5 мл) перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очи-

шали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали нужные фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением.

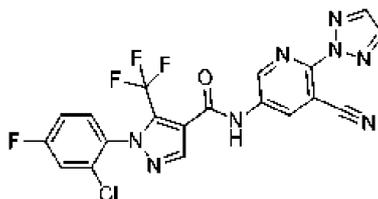
В. 1-(2-хлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 51b



, соединение 51b

Раствор соединения 51a (585 мг, 1,668 ммоль), LiOH (105 мг, 2,502 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O (2/1, 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли раствор 1N HCl для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл ×3). Отделенный органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 51b (500 мг, выход 97,124%) в виде твердого вещества белого цвета.

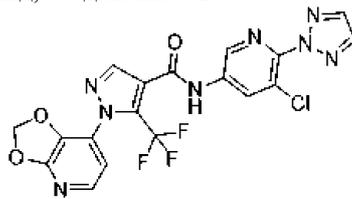
С. 1-(2-хлор-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 51



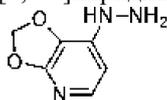
Оксихлорид фосфора (90,61 мкл, 0,972 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-хлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 51b (120 мг, 0,389 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (94,11 мг, 0,505 ммоль), пиридина (314,5 мкл, 3,888 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл ×3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (45-75% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 56,131%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 476,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ч./млн 7,35 (тд, J=8,32, 2,76 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,16, 2,87 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,82, 5,29 Гц, 1H), 8,13 (с, 2 H), 8,33 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,65 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,43 Гц, 1H).

Пример 52.

1-([1,3]Диоксо[4,5-b]пиридин-7-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 52



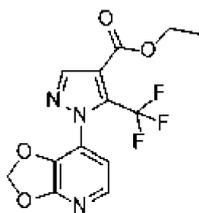
А. 7-Гидразинил-[1,3]диоксо[4,5-b]пиридин, соединение 52a



, соединение 52a

Смесь димера хлорида палладия (II) (пи-циннамил) (19,24 мг, 0,037 ммоль) и N-[2-(ди-1-адамантилфосфино)фенил]морфолина (34,427 мг, 0,074 ммоль) в диоксане (3 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 7-бром-[1,3]диоксо[4,5-b]пиридин (150 мг, 0,74 ммоль) и tBuONa (142,72 мг, 1,49 ммоль) и подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и впоследствии обрабатывали гидразином (75,86 мг, 1,49 ммоль) с помощью шприца и подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Затем смесь перемешивали при 55°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (5 мл ×3). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 52a (113,71 мг, неочищенный продукт) в виде твердого вещества черного цвета.

В. Этил 1-([1,3]диоксо[4,5-b]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 52b



, соединение 52b

Раствор 7-гидразинил-[1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридина, соединение 52a (113 мг, 0,74 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (283,56 мг, 1,18 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 52b (200 мг, выход 82,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 330,1.

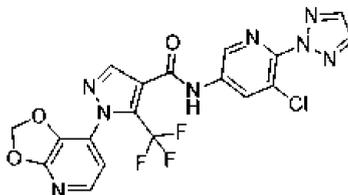
С. 1-([1,3]Диоксоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 52с



, соединение 52с

Раствор соединения 52b (200 мг, 0,607 ммоль), LiOH (50,98 мг, 1,22 ммоль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>O (2/1, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1N раствор HCl для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл ×3). Отделенный органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 1с (195 мг, выход 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 302,0.

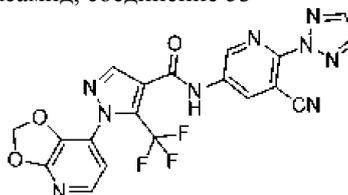
Д. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 52



Оксихлорид фосфора (492,239 мкл, 6,086 ммоль) добавляли к раствору 1-([1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 52с (195 мг, 0,61 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (154,77 мг, 0,79 ммоль), пиридина (492,24 мкл, 6,09 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл ×3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (32-62% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 60,6%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 478,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ч./млн 6,31 (с, 2 H), 7,16 (д, J=5,95 Гц, 1H), 7,80 (д, J=5,95 Гц, 1H), 8,19 (с, 2 H), 8,55 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,82 (д, J=2,21 Гц, 1H), 11,27 (с, 1H).

Пример 53.

1-([1,3]Диоксоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 53

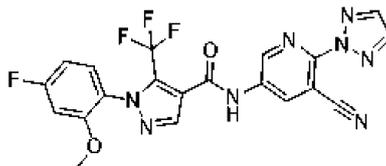


Оксихлорид фосфора (55,17 мкл, 0,59 ммоль) добавляли к раствору 1-([1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 52с (90 мг, 0,30 ммоль), 5-амино-

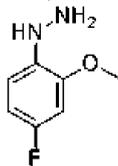
2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, INT3 (71,62 мг, 0,39 ммоль), пиридина (239,34 мкл, 2,96 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Добавляли насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  для доведения pH реакционной смеси до 7–8. Смесь экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл  $\times$ 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35–65% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{HCl}$ ) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 60,6%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 470,3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 6,31 (с, 2H), 7,17 (д,  $J=5,95$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J=5,95$  Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,84 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 9,05 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 11,32 (уш. с, 1H).

Пример 54.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 54



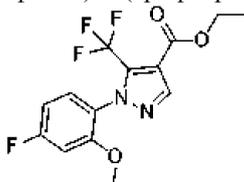
А. (4-Фтор-2-метоксифенил)гидразин, соединение 54а



, соединение 54а

К перемешиваемому раствору 4-фтор-2-метоксианилина (2000 мг, 14,17 ммоль) в 5N  $\text{HCl}$  (19,84 мл, 99,19 ммоль) добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (1466 мг, 21,26 ммоль) в 20 мл воды при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 30 мин добавляли по каплям раствор дигидрата хлорида олова(II) (7994 мг, 35,43 ммоль) в конц.  $\text{HCl}$  (3,543 мл, 42,51 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. pH смеси доводили до 10–12 с помощью 20% водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл  $\times$ 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 54а (2000 мг, 90,4%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ТСХ: петролейный эфир/этилацетат=2/1, 4-фтор-2-метоксианилин  $R_f=0,7$ .

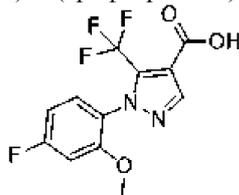
В. Этил 1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 54b



, соединение 54b

Раствор (4-фтор-2-метоксифенил)гидразина, соединение 54а (800 мг, 5,12 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1477 мг, 6,15 ммоль), в  $\text{MeCN}$  (20 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 54b (1100 мг, выход 64,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

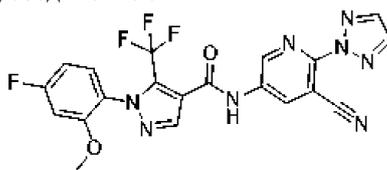
С. 1-(4-Фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 54с



, соединение 54с

Раствор соединения 54b (1100 мг, 3,31 ммоль),  $\text{NaOH}$  (264,84 мг, 6,62 ммоль) в ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (2/1, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1N раствор  $\text{HCl}$  для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл  $\times$ 3). Отделенный органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 54с (950 мг, выход 87,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 304,8.

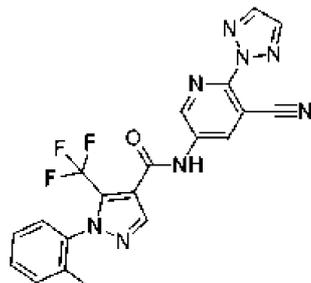
D. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 54



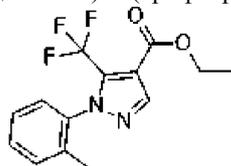
Оксихлорид фосфора (106,70 мкл, 1,15 ммоль) добавляли к раствору 1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 54с (150 мг, 0,46 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, INT3 (102,29 мг, 0,55 ммоль), пиридина (370,32 мкл, 4,58 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Добавляли насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл  $\times$ 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 64,1%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 472,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 3,81 (с, 3H), 6,99 (тд,  $J=8,38, 2,65$  Гц, 1H), 7,26 (дд,  $J=10,91, 2,54$  Гц, 1H), 7,59 (дд,  $J=8,71, 6,06$  Гц, 1H), 8,32 (с, 2 H), 8,43 (с, 1H), 8,85 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H), 9,06 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H), 11,21 (с, 1H).

Пример 55.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(о-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 55



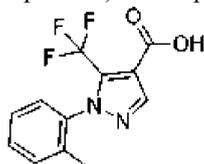
A. Этил 1-(2,3-Дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 55a



, соединение 55a

Раствор (2-метилфенил)гидразина (200 мг, 1,64 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (589,79 мг, 2,46 ммоль), в  $\text{EtOH}$  (5 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 55a (300 мг, выход 61,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 298,9.

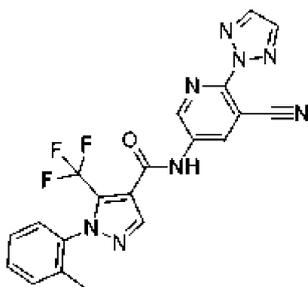
B. 1-(2-Метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединении 55b



, соединение 55b

Раствор соединения 55a (300 мг, 1,0 ммоль),  $\text{NaOH}$  (80,46 мг 2,01 ммоль) в ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (2/1, 1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1N раствор  $\text{HCl}$  для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл  $\times$ 3). Отделенный органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 55b (270 мг, выход 99,3%) в виде твердого вещества белого цвета.

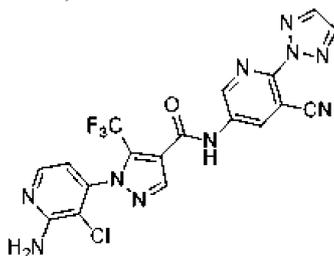
C. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(о-толил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 55



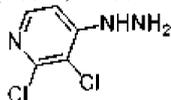
Оксихлорид фосфора (86,24 мкл, 0,93 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 55b (100 мг, 0,37 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила (82,68 мг, 0,44 ммоль), пиридина (299,32 мкл, 3,70 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Добавляли насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  для доведения pH реакционной смеси до 7~8. Смесь экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл  $\times$ 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (45-65% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{HCl}$ ) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 23,1%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 438,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,01 (с, 3H), 7,39-7,46 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,86 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 9,07 (д,  $J=2,20$  Гц, 1H), 11,28 (с, 1H).

Пример 56.

1-(2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 56



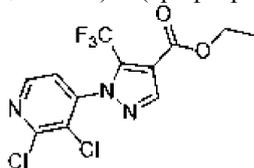
А. 2,3-Дихлор-4-гидразинилпиридин, соединение 56а



, соединение 56а

Раствор 2,3,4-трихлорпиридина (2000 мг, 10,96 ммоль), гидрата гидразина (1120,0 мг, 21,93 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 56а (2200 мг, выход >100%) в виде твердого вещества белого цвета непосредственно для следующей стадии. ТСХ: петролейный эфир/этилацетат=0/100,  $R_f=0,3$   $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ч./млн 7,96-8,01 (м, 1H), 6,83-6,88 (м, 1H), 6,30-6,40 (м, 1H), 4,00 (уш. с, 2H).

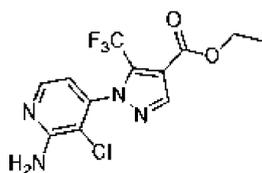
В. Этил 1-(2,3-Дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 56b



, соединение 56b

Раствор 2,3-дихлор-4-гидразинилпиридина, соединение 56а (2000 мг, 11,24 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT3 (4047,479 мг, 16,85 ммоль), триэтиламина (3404,13 мг, 33,70 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 56b (1500 мг, выход 33,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

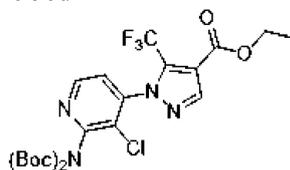
С. Этил 1-(2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 56с



, соединение 56с

Этил 1-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 57b (1100 мг, 2,73 ммоль) добавляли к смеси NH<sub>2</sub>Вос (1596,202 мг, 13,63 ммоль). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1128,21 мг, 8,18 ммоль) в NMP (5 мл). Смесь перемешивали при 130°C в микроволновой печи в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл ×3), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 50:1 до 1:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 56с (1000 мг, выход 94,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ТСХ: петролейный эфир/этилацетат=3/1, R<sub>f</sub> =0,4 ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 334,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 8,18-8,20 (м, 1H), 8,08 (д, J=5,51 Гц, 1H), 6,76-6,79 (м, 1H), 4,92 (уш с, 2 H), 4,35-4,37 (м, 2 H), 1,37-1,40 (м, 3H).

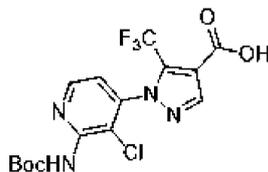
Д. Этил 1-(2-((ди-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 56d



, соединение 56d

Раствор этил 1-(2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 56с (1000 мг 2,58 ммоль), (Boc)<sub>2</sub>O (1123,79 мг, 5,15 ммоль), Et<sub>3</sub>N (780,10 мг, 7,72 ммоль), DMAP (31,41 мг, 0,26 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) перемешивали при КТ в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл ×3). Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc=100:0-70:30). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 56d (510 мг, 34,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 535,0.

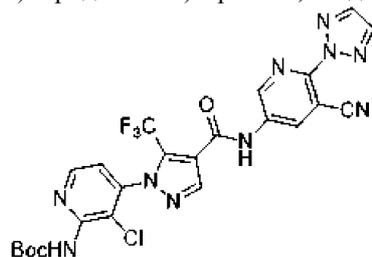
Е. 1-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 56е



, соединение 56е

Раствор соединения 56d (510 мг, 0,88 ммоль), LiOH (73,652 мг, 1,755 ммоль) в ТГФ (10 мл), MeOH (10 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. К смеси добавляли 5% KHSO<sub>4</sub> для доведения pH до 3-4. К смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 56е (370 мг, выход 877%) в виде твердого вещества желтого цвета непосредственно для следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z M+H: 406,9.

Ф. трет-Бутил (3-хлор-4-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, соединение 56f

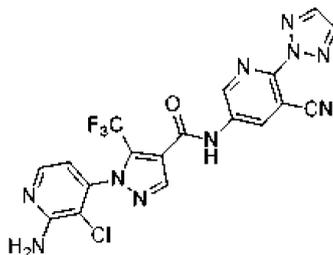


, соединение 56f

POCl<sub>3</sub> (235,96 мг, 1,54 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 56е (370 мг, 0,77 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, INT3 (171,9 мг, 0,92 ммоль), пиридина (152,16 мг, 1,92 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. К смеси добавляли

воду (50 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 56f (200 мг, выход 34,9%) в виде твердого вещества белого цвета. ТСХ: петролейный эфир/этилацетат=1/1), ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+H: 575,0.

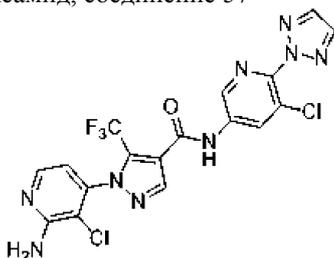
Г. 1-(2-амино-3-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 56



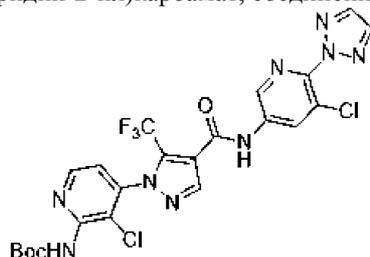
трет-Бутил (3-хлор-4-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, соединение 56f (200 мг, 0,27 ммоль) добавляли к  $\text{HCl}$ /диоксану (20 мл, 4 моль/л). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (32-52% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{HCl}$ ) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (61,1 мг, 440%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 474,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,27 (уш. с, 1H), 9,07 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H), 8,85 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 8,51 (с, 1H) 8,28 (с, 2 H) 7,96 (д,  $J=5,51$  Гц, 1H) 6,96 (уш. с, 2 H) 6,88 (д,  $J=5,51$  Гц, 1H).

Пример 57.

1-(2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 57



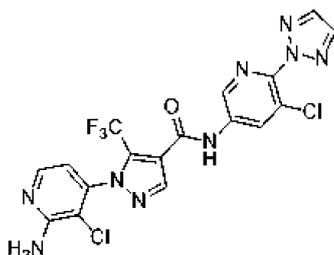
А. трет-Бутил (3-хлор-4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, соединение 57а



, соединение 57а

$\text{POCl}_3$  (110,51 мг, 0,72 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 56с (180 мг, 0,36 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (84,58 мг, 0,43 ммоль), пиридина (71,26 мг, 0,90 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (50 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением 57а (160 мг, выход 75,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M-Вос: 483,9.

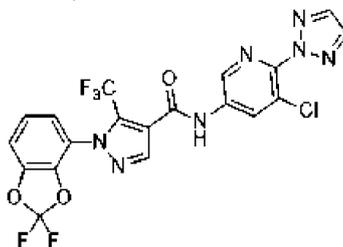
В. 1-(2-Амино-3-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 57



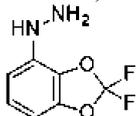
трет-Бутил (3-хлор-4-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, соединение 57а (150 мг, 0,26 ммоль) добавляли к HCl/диоксану (15 мл, 4 моль/л). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (30-60% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 22,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 483,9 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,46 (с, 1H), 8,87-8,94 (м, 1H), 8,66-8,73 (м, 2 H), 8,16 (с, 2 H), 8,10 (д, J=5,29 Гц, 1H), 6,86 (д, J=5,29 Гц, 1H).

Пример 58.

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 58



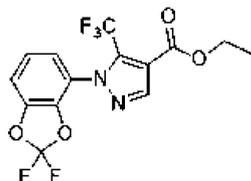
А. (2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)гидразин, соединение 58а



, соединение 58а

Смесь {Pd(циннамил)Cl}<sub>2</sub> (65,58 мг, 0,13 ммоль) и Mog-DalPhos (117,38 мг, 0,25 ммоль) в диоксане (20 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 4-бром-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол (600 мг, 2,53 ммоль) и t-BuONa (486,08 мг, 5,06 ммоль) и смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и затем обрабатывали гидратом гидразина (258,65 мг, 5,06 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Затем смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (50 мл x3). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного соединения 58а (500 мг, выход 75,3%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z M+Na: 212,9.

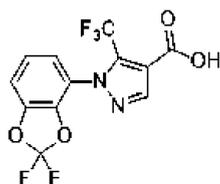
В. Этил 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 58b



, соединение 58b

Раствор (2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)гидразина, соединение 58а (500 мг, 1,91 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (686,59 мг, 2,86 ммоль), триэтиламина (577,5 мг, 5,72 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 20:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 58b (410 мг, выход 49,8%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 364,8.

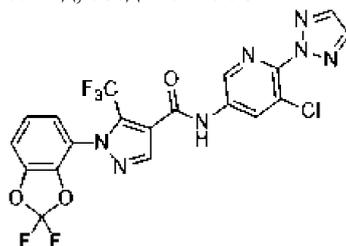
С. 1-(2,2-Дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 58с



, соединение 58с

Раствор этил 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 58b (410 мг, 0,95 ммоль), LiOH (79,71 мг, 1,9 ммоль) в MeOH (10 мл), ТГФ (10 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. К смеси добавляли 5% KHSO<sub>4</sub> для доведения pH до 3~4. К смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 58с (370 мг, выход 77,7%) в виде твердого вещества желтого цвета непосредственно для следующей стадии. ЖХМС (ИЭР) m/z M+H: 337,0.

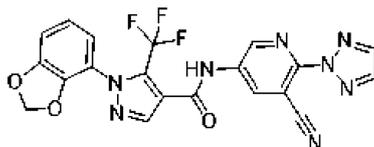
Д. N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксаид, соединение 58



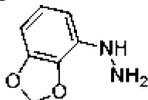
POCl<sub>3</sub> (226,2 мг, 1,475 ммоль) добавляли к раствору 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 58с (370 мг, 0,74 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амина, INT2 (173,14 мг, 0,89 ммоль), пиридина (145,86 мг, 1,844 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. К смеси добавляли воду (50 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (50-80 (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 42,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 513,8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,36 (уш. с, 1H), 8,84 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,65 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,71 (дд, J=8,16, 0,88 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 1H), 7,40-7,47 (м, 1H).

Пример 59.

1-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксаид, соединение 59



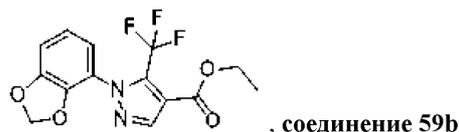
А. Бензо[d][1,3]диоксол-4-илгидразин, соединение 59а



, соединение 59а

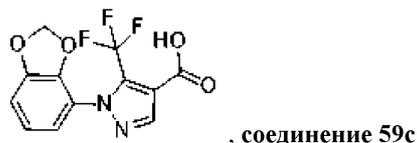
К перемешиваемому раствору бензо[d][1,3]диоксол-4-амина (250 мг, 1,44 ммоль) в конц. HCl (4 мл) при -5°C медленно добавляли раствор нитрита натрия (119,2 мг, 1,728 ммоль) в воде (0,5 мл) при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и добавляли по каплям раствор дегидрата хлорида олова(II) (649,9 мг, 2,88 ммоль), растворенного в конц. HCl (1 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь доводили до pH 12-14 с помощью 20% водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл ×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (250 мг, 114,1%) в виде бесцветного масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

В. Этил 1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 59b



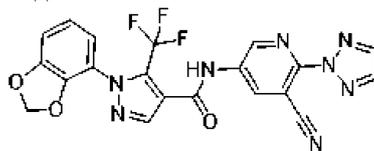
Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (250 мг, 1,64 ммоль), бензо[d][1,3]диоксол-4-илгидразина, соединение 59a (473 мг, 1,97 ммоль), и этанола (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=100:0-60:40) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 37,1%) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 328,9.

С. 1-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 59c



Гидроксид натрия (48,7 мг, 1,22 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 59b (0,2 г, 0,61 ммоль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>O (3:1, 8 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении до pH 5 и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл ×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (167 мг, чистота 95,1%, 86,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 300,9.

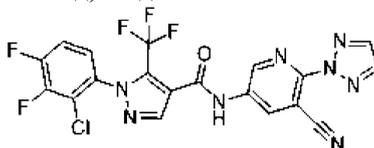
Д. 1-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 59



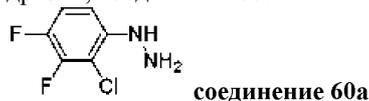
1-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 59c (84,79 мг, 0,27 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT 2 (50,0 мг, 0,27 ммоль), пиридин (106,22 мг, 2,01 ммоль), растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (82,36 мг, 0,537 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл ×2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (45-75% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 43,4%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 468,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,30 (1 H, с), 9,07 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,85 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,47 (1H, с), 8,32 (2 H, с), 7,15-7,23 (1H, м), 6,99-7,10 (2 H, м), 6,17 (2 H, с).

Пример 60.

1-(2-Хлор-3,4-дифторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 60



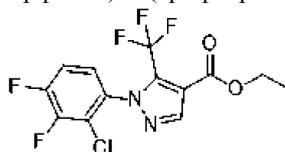
А. (2-Хлор-3,4-дифторфенил)гидразин, соединение 60a



К перемешиваемому раствору 2-хлор-3,4-дифторанилина (500 мг, 3,057 ммоль) в 5M HCl (4,4 мл) при 0°C медленно добавляли раствор нитрита натрия (316,4 мг, 5 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл) при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор дигидрата хлорида олова(II) (1,725 г, 7,643 ммоль), растворенного в конц. HCl (0,82 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь доводили до pH 12-14 с помощью 20% водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл ×3). Объеди-

ненные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (300 мг, 55,0%) в виде желтого масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 178,9.

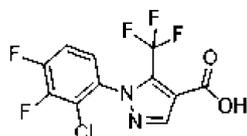
В. Этил 1-(2-хлор-3,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 60b



, соединение 60b

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (0,605 г, 2,520 ммоль), (2-хлор-3,4-дифторфенил)гидразина, соединение 60a (300 мг, 1,680 ммоль), и этанола (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат= 100:0-80:20) с получением указанного в заголовке соединения (0,77 г, чистота 91,6%, 118,4%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 354,9.

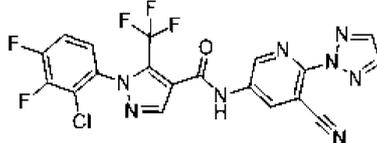
С. 1-(2-Хлор-3,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 60c



соединение 60c

Гидроксид натрия (119,33 мг, 2,984 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(2-хлор-3,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 60b (0,77 г, 1,989 ммоль) в ТГФ:Н<sub>2</sub>O (3:1, 8 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и к смеси добавляли воду (10 мл). Смесь подкисляли (рН 5) добавлением 1М соляной кислоты, а затем экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл ×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного  $\text{MgSO}_4$  и фильтровали. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (600 мг, чистота 82,1%, 75,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 326,9.

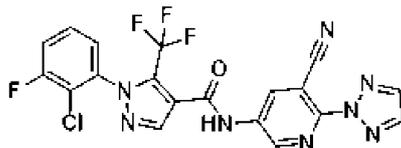
Д. 1-(2-Хлор-3,4-дифторфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 60



1-(2-Хлор-3,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 60c (200 мг, 0,503 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT 3 (93,63 мг, 0,503 ммоль), пиридин (0,20 мл, 2,012 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,18 мл, 2,514 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл ×2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (45-75% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{HCl}$ ) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (127 мг, 50,56%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 494,9. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,28 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,65 Гц), 8,83 (1H, д, J=2,65 Гц), 8,54 (1H, с), 8,30 (2 H, с), 7,71-7,84 (2 H, м).

Пример 61.

1-(2-Хлор-3-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 61



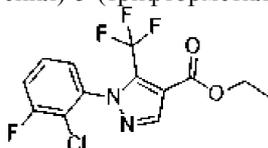
А. (2-Хлор-3-фторфенил)гидразин, соединение 61a



соединение 61a

К перемешиваемому раствору 2-хлор-3-фторанилина (1 г, 6,870 ммоль) в 5М HCl (9,6 мл) при 0°C медленно добавляли раствор нитрита натрия (711 мг, 10 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл) при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли по каплям раствор дегидрата хлорида олова(II) (3,875 г, 17,175 ммоль), растворенного в конц. HCl (1,7 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь доводили до pH 12-14 с помощью 20% водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл\*3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (900 мг, 81,6%) в виде желтого масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 161,0.

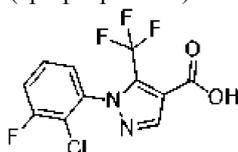
В. Этил 1-(2-хлор-3-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 61b



, соединение 61b

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1,481 г, 6,165 ммоль), (2-хлор-3-фторфенил)гидразина, соединение 61a (900 мг, 5,605 ммоль), в этаноле (20 мл), перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этилацетат= 100/0-80/20) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 69%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 337,0.

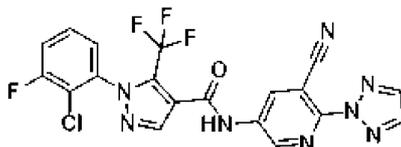
С. 1-(2-Хлор-3-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 61c



соединение 61c

Гидроксид натрия (231,67 мг, 5,792 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(2-хлор-3-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 61b (1,3 г, 3,861 ммоль) в ТГФ:Н<sub>2</sub>O=3:1 (12 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и к смеси добавляли воду (10 мл). Смесь подкисляли (pH 5) добавлением 1М соляной кислоты, а затем экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл\*3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (660 мг, чистота 95,9%, 53,1%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 309,0.

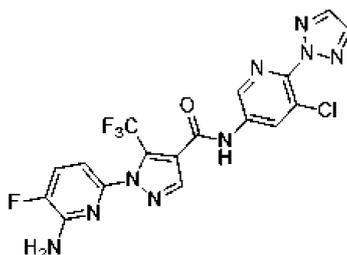
Д. 1-(2-Хлор-3-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 61



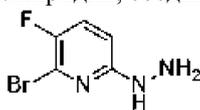
1-(2-Хлор-3-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 61c (100 мг, 0,311 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT 3 (57,89 мг, 0,311 ммоль), пиридин (0,13 мл, 1,555 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,11 мл, 1,244 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл\*2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (44-74% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 35%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 476,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,28 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,82 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,53 (1H, с), 8,28 (2 H, с), 7,72-7,79 (1H, м), 7,60-7,69 (2 H, м).

Пример 62.

1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 62



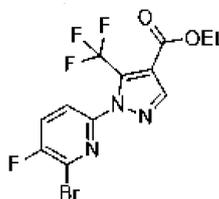
А. 2-Бром-3-фтор-6-гидразинилпиридин, соединение 62a



, соединение 62a

2-Бром-3,6-дифторпиридин (900 мг, 4,64 ммоль) растворяли в MeCN (10 мл) и добавляли гидразина гидрат (474 мг, 2,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1 г, чистота 38,9%, 40,6%) в виде твердого вещества черного цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 208,0.

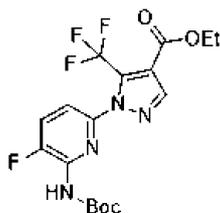
В. Этил 1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 62b



соединение 62b

2-Бром-3-фтор-6-гидразинилпиридин, соединение 62a (1 г, 1,886 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT 1 (906 мг, 3,772 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Объединенную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 80/20) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, чистота 68,7%, 47,7%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 384,1.

С. Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 62c



соединение 62c

Этил 1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 62b (450 мг, 0,809 ммоль) и трет-бутил карбамат (189,53 мг, 1,168 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл), добавляли трис(дипенилиденацетон)дипалладий(0) (222,23 мг, 0,243 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (187,23 мг, 0,324 ммоль) и карбонат цезия (527,15 мг, 1,618 ммоль) и продували N<sub>2</sub> в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Объединенную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с помощью этилацетата (20 мл ×3). Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 40/60) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, чистота 73,0%, 75,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 440,9.

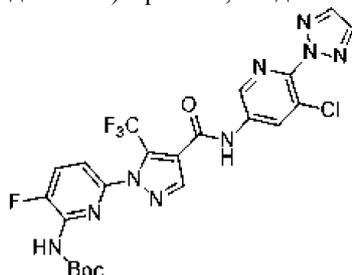
Д. 1-(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 62d



соединение 62d

Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 62d (350 мг, 0,611 ммоль), растворяли в ТГФ (12 мл) и воде (12 мл). Добавляли гидроксид лития (43,89 мг, 1,833 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH 6, используя HCl (2 N), экстрагировали с использованием EtOAc/MeOH (10/1, 20 мл × 5). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (300 мг, чистота 69,3%, 87,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 413,2.

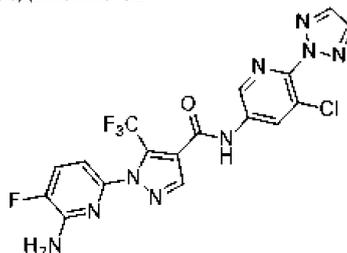
Е. трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)карбамат, соединение 62е



соединение 62е

1-(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 62d (150 мг, 0,266 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT 2 (52,1 мг, 0,266 ммоль), пиридин (126,41 мг, 1,598 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (122,52 мг, 0,799 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл × 2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, чистота 67,2%, выход 88,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 467,9.

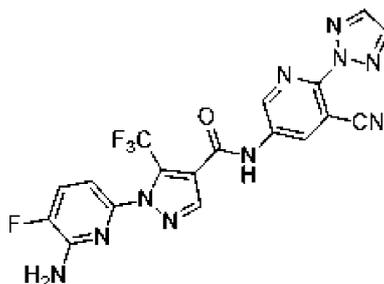
Е. 1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 62



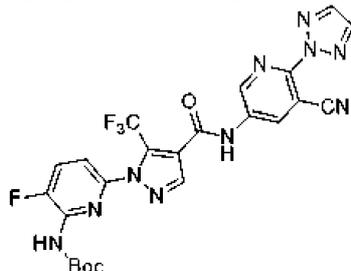
трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)карбамид, соединение 62е (200 мг, 0,237 ммоль), растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (37-67% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, 50,441%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 467,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,23 (с, 1H), 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,62 (дд, J=8,0, 10,5 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=2,5, 8,0 Гц, 1H), 6,76 (уш. с, 2H).

Пример 63.

1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 63



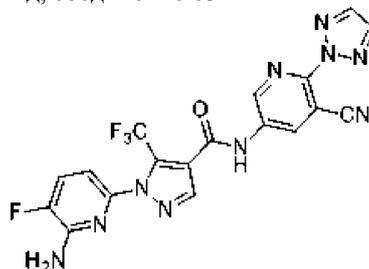
А. трет-Бутил (6-(4-((5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)карбамат, соединение 63а



соединение 63а

1-(6-((трет-Бутоксикаронил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 62d (150 мг, 0,266 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT3 (52,1 мг, 0,266 ммоль), пиридин (126,41 мг, 1,598 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (122,52 мг, 0,799 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, чистота 64,1%, выход 86,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 459,1.

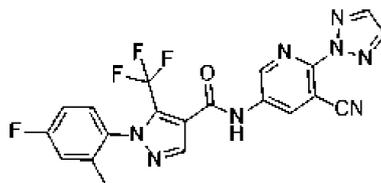
В. 1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 63



трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)карбамид, соединение 63а (200 мг, 0,230 ммоль), растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (23-53% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{HCl}$ ) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 32,9%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 459,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,16 (уш. с, 1H), 9,03 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,82 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 7,61 (дд,  $J=8,2, 10,4$  Гц, 1H), 6,80 (дд,  $J=2,5, 8,0$  Гц, 1H), 6,74 (с, 2H).

Пример 64.

N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 64



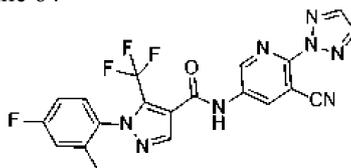
А. 1-(4-Фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 64а



соединение 64а

Этил 1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 1а (6,4 г, 20,237 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и воде (20 мл). Добавляли гидроксид лития (2,423 г, 101,185 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH 6, используя HCl (2 N), экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10/1, 80 мл ×5). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (5,3 г, чистота 96,8%, 87,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 289,0.

В. N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 64

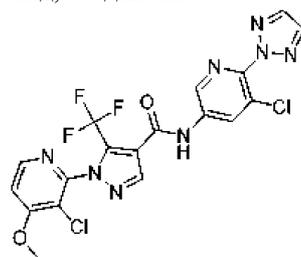


1-(4-Фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 64а (170,28 мг, 0,591 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT3 (100 мг, 0,537 ммоль), пиридин (254,92 мг, 3,223 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (247,08 мг, 1,611 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (36-66% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 30,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 456,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,28 (с, 1H), 9,07 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 7,55 (дд, J=5,3, 8,6 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=2,4, 9,5 Гц, 1H), 7,27 (дт, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 2,01 (с, 3H).

Следуя процедуре, описанной в примере 6 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области техники, получали следующие соединения (примеры 65-70).

Пример 65.

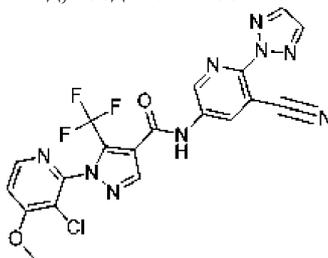
1-(3-Хлор-4-метоксипиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 65



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,22 (уш. с, 1H), 8,78-8,84 (м, 1H), 8,60-8,65 (м, 1H), 8,52-8,54 (м, 1H), 8,50 (д, J=5,73 Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 7,54 (д, J=5,95 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 498,9.

Пример 66.

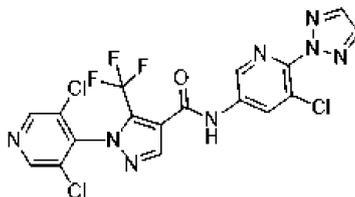
1-(3-Хлор-4-метоксипиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 66



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,29 (уш. с, 1H), 9,05 (д, J=2,65 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,65 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,73 Гц, 1H), 8,29 (с, 2H), 7,54 (д, J=5,95 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  489,9.

Пример 67.

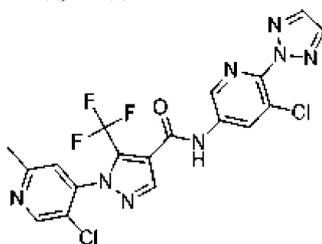
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,5-дихлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 67



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 7,94 (с, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,49 (уш. с, 1H), 8,73 (д, J=1,54 Гц, 1H), 8,75 (с, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  502,8.

Пример 68.

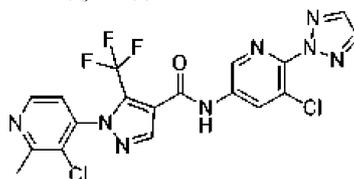
1-(5-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 68



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,44 (с, 1H), 8,90-9,03 (м, 2H), 8,77 (с, 2H), 8,28 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 2,69 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  482,9.

Пример 69.

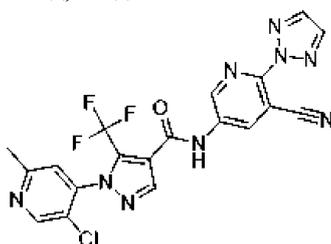
1-(3-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 69



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,35 (1H, уш. с), 8,86-8,93 (1H, м), 8,65-8,74 (3H, м), 8,19 (2H, с), 7,77 (1H, д, J=5,02 Гц), 2,71 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  493,0.

Пример 70.

1-(5-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 70

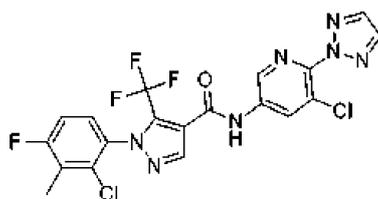


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,36 (с, 1H), 9,04-9,11 (м, 1H), 8,80-8,88 (м, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 7,79 (с, 1H), 2,55-2,58 (м, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  473,9.

Следуя процедуре, описанной в примере 50 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области техники, получали следующие соединения (пример 71-104).

Пример 71.

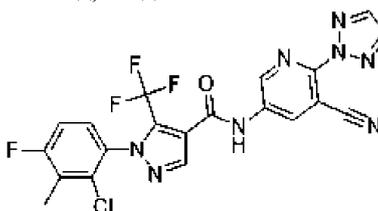
1-(2-Хлор-4-фтор-3-метилфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 71



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,16-11,26 (м, 1H), 11,21 (уш. с, 1H), 8,82 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,79-8,84 (м, 1H), 8,63 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,16 (с, 2 H), 7,70 (дд,  $J=8,82, 5,51$  Гц, 1H), 7,45 (т,  $J=8,82$  Гц, 1H), 2,34 (д,  $J=2,21$  Гц, 2 H), 2,31-2,38 (м, 1H), 1,20 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  499,9.

Пример 72.

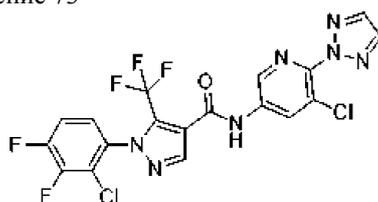
1-(2-Хлор-4-фтор-3-метилфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 72



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,32 (уш. с, 1H), 9,06 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 8,86 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,29 (с, 2 H), 7,71 (дд,  $J=8,71, 5,40$  Гц, 1H), 7,46 (т,  $J=8,93$  Гц, 1H), 2,35 (д,  $J=2,20$  Гц, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  490,9.

Пример 73.

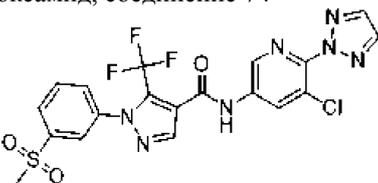
1-(2-Хлор-3,4-дифторфенил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 73



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,22 (1H, с), 8,81 (1H, д,  $J=2,20$  Гц), 8,63 (1H, д,  $J=2,21$  Гц), 8,54 (1H, с), 8,17 (2 H, с), 7,72-7,84 (2 H, м). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  503,8.

Пример 74.

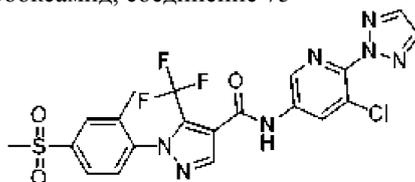
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-(метилсульфонил)фенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 74



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ч./млн 8,75 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,53 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,18-8,07 (м, 4H), 7,94 (с, 2H), 7,78 (д,  $J=5,7$  Гц, 2H), 3,13 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  511,9.

Пример 75.

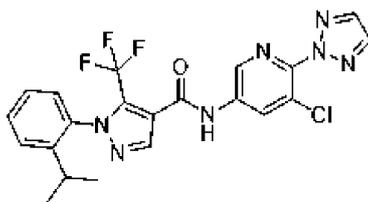
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метил-4-(метилсульфонил)фенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 75



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ч./млн 8,76 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,51 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,98-7,91 (м, 3H), 7,50 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,19 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  525,9.

Пример 76.

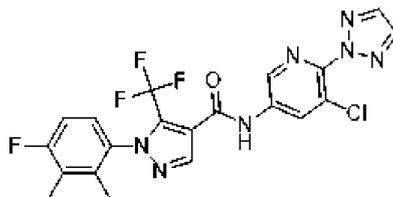
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-изопропилфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 76



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 1,20 (т,  $J=6,39$  Гц, 6H), 2,40 (кв.,  $J=6,84$  Гц, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,31-7,36 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,53-7,59 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,96 (с, 2 H), 8,13 (с, 1H), 8,51 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 8,79 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  475,9.

Пример 77.

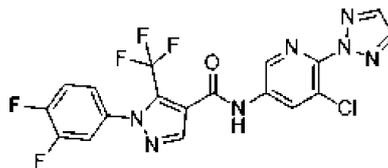
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2,3-диметилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 77



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ч./млн 11,20 (1H, с), 8,81 (1H, д,  $J=2,20$  Гц), 8,63 (1H, д,  $J=2,21$  Гц), 8,43 (1H, с), 8,17 (2 H, с), 7,36 (1H, дд,  $J=8,71, 4,96$  Гц), 7,18-7,25 (1H, м), 2,22 (3H, д,  $J=1,76$  Гц), 1,86 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  479,9.

Пример 78.

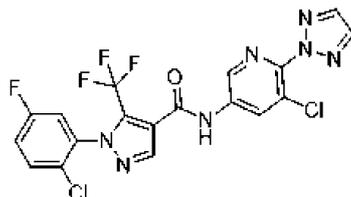
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 78



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ч./млн 7,49 (уш. д,  $J=9,48$  Гц, 1H), 7,64-7,73 (м, 1H), 7,89 (ддд,  $J=10,42, 7,22, 2,65$  Гц, 1H), 8,16 (с, 2 H), 8,42 (с, 1H), 8,61 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,80 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 11,21 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  469,9.

Пример 79.

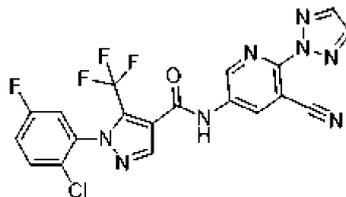
1-(2-Хлор-5-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 79



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ч./млн 11,20 (с, 1H), 8,83 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,64 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,13-8,21 (м, 1H), 7,93 (дд,  $J=8,38, 3,09$  Гц, 1H), 7,84 (дд,  $J=9,04, 5,29$  Гц, 1H), 7,62 (тд,  $J=8,60, 3,09$  Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  485,9.

Пример 80.

1-(2-Хлор-5-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 80

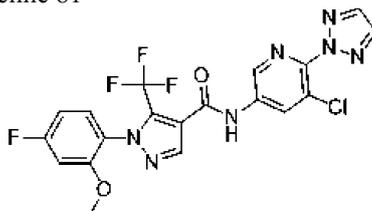


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ч./млн 11,36 (уш. с, 1H), 11,22-11,51 (м, 1H), 9,08 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 8,87 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,29 (с, 2 H), 7,93 (дд,  $J=8,49, 2,98$  Гц, 1H), 7,83 (дд,  $J=8,93, 5,40$  Гц, 1H), 7,61 (тд,  $J=8,60, 3,09$  Гц, 1H), 2,05 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  476,9.

Пример 81.

N-(5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)-

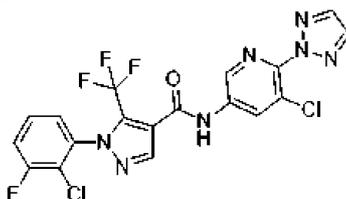
1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 81



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 3,81 (с, 3H), 6,98 (тд, J=8,49, 2,65 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=10,91, 2,54 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,71, 6,06 Гц, 1H), 8,19 (с, 2 H) 8,43 (с, 1H), 8,65 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,21 Гц, 1H), 11,16 (уш. с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 481,9.

Пример 82.

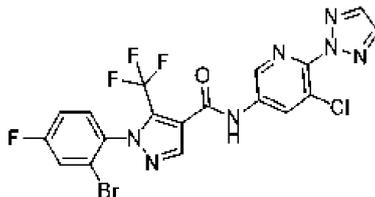
1-(2-Хлор-3-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 82



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ ч./млн 8,77 (1H, д, J=2,21 Гц), 8,68 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,34 (1H, с), 8,02 (2 H, с), 7,54-7,62 (2 H, м), 7,43-7,51 (1H, м). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 485,9.

Пример 83.

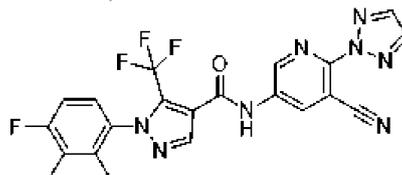
1-(2-Бром-4-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 83.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 7,51 (тд, J=8,49, 2,87 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,82, 5,51 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,27, 2,76 Гц, 1H), 8,16 (с, 2 H), 8,50 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,81 (д, J=2,21 Гц, 1H), 11,19 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 531,8

Пример 84.

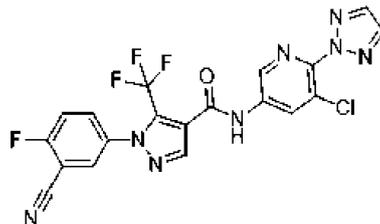
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2,3-диметилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 84



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,25 (1H, с) 9,04 (1H, д, J=2,43 Гц) 8,83 (1H, д, J=2,43 Гц) 8,43 (1H, с) 8,29 (2 H, с) 7,37 (1H, дд, J=8,82, 4,85 Гц) 7,22 (1H, т, J=8,93 Гц) 2,22 (3H, д, J=1,76 Гц) 1,86 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 471,0.

Пример 85.

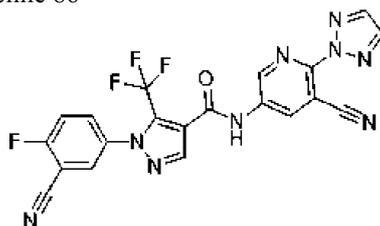
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-циано-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 85



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 7,78 (т, J=8,93 Гц, 1H) 8,02-8,08 (м, 1H) 8,16 (с, 2 H) 8,36 (дд, J=5,51, 2,65 Гц, 1H) 8,46 (с, 1H) 8,62 (д, J=2,43 Гц, 1H) 8,80 (д, J=2,43 Гц, 1H) 11,21 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 476,9.

Пример 86.

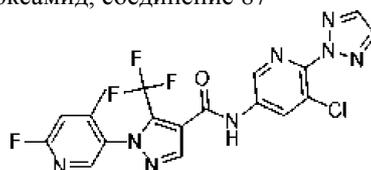
1-(3-Циано-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 86



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 7,78 (т,  $J=8,93$  Гц, 1H) 8,02-8,08 (м, 1H) 8,28 (с, 2H) 8,37 (дд,  $J=5,62, 2,76$  Гц, 1H) 8,45 (с, 1H) 8,82 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H) 9,03 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H) 11,25 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  467,9.

Пример 87.

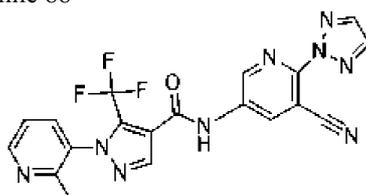
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фтор-4-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 87



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,20 (уш. с, 1H), 8,81 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,63 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 2,10 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  467,0.

Пример 88.

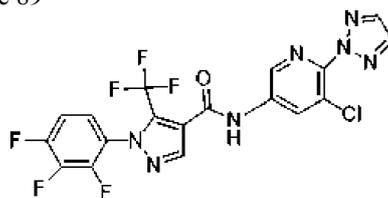
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 88



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,20 (с, 3H) 7,47-7,56 (м, 1H) 7,52 (дд,  $J=7,72, 4,85$  Гц, 1H) 8,02 (уш. д,  $J=7,72$  Гц, 1H) 8,29 (с, 2H) 8,58 (с, 1H) 8,71 (д,  $J=3,97$  Гц, 1H) 8,87 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H) 9,10 (д,  $J=2,20$  Гц, 1H) 11,39-11,49 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  439,9.

Пример 89.

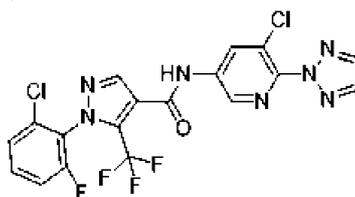
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1-(2,3,4-трифторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 89



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 7,54-7,56 (м, 1H) 7,58-7,80 (м, 2H) 8,12-8,21 (м, 1H) 8,12-8,20 (м, 1H) 8,17 (с, 1H) 8,53 (с, 1H) 8,62 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H) 8,80 (д,  $J=2,20$  Гц, 1H) 11,26 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  487,8.

Пример 90.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-хлор-6-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 90

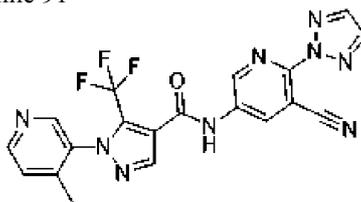


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 7,58-7,71 (м, 2H) 7,74-7,84 (м, 1H) 8,17 (д,  $J=1,10$  Гц, 2H) 8,59 (с, 1H) 8,62 (с, 1H) 8,81 (с, 1H) 11,28 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  485,9.

Пример 91.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-

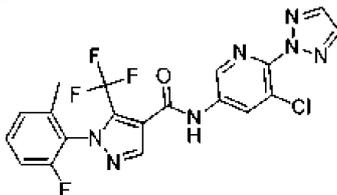
1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 91



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,10 (с, 3H) 7,61 (д,  $J=5,07$  Гц, 1H) 8,31 (с, 2H) 8,59 (с, 1H) 8,67-8,73 (м, 2H) 8,88 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H) 9,11 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H) 11,39 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  440,0.

Пример 92.

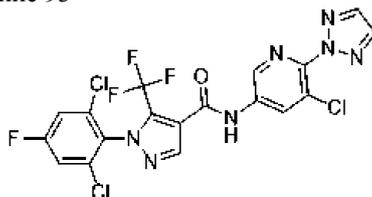
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фтор-6-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 92



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,31 (уш. с, 1H) 8,85 (д,  $J=1,54$  Гц, 1H) 8,66 (д,  $J=1,98$  Гц, 1H) 8,59 (с, 1H) 8,18 (с, 2H) 7,60 (тд,  $J=8,10, 5,84$  Гц, 1H) 7,31-7,43 (м, 2H) 2,03-2,08 (м, 3H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  465,9.

Пример 93.

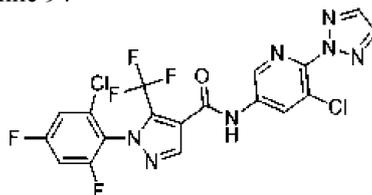
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 93



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,27 (уш. с, 1H) 8,84 (д,  $J=1,98$  Гц, 1H) 8,67 (с, 1H) 8,64 (д,  $J=1,98$  Гц, 1H) 8,15 (с, 2H) 7,94 (д,  $J=8,16$  Гц, 2H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  521,8.

Пример 94.

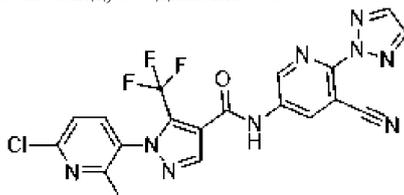
1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 94



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,43 (с, 1H) 8,85 (д,  $J=1,98$  Гц, 1H) 8,62-8,71 (м, 2H) 8,16 (с, 2H) 7,77-7,86 (м, 2H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  503,8.

Пример 95.

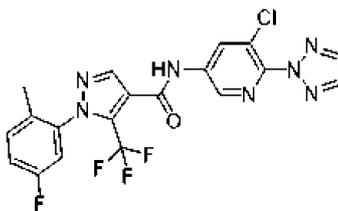
1-(6-Хлор-2-метилпиридин-3-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 95



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,27 (с, 1H) 9,04 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H) 8,83 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H) 8,52 (с, 1H) 8,29 (с, 2H) 8,12 (д,  $J=8,38$  Гц, 1H) 7,64 (д,  $J=8,38$  Гц, 1H) 2,18 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  473,9.

Пример 96.

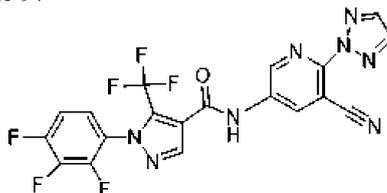
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 96



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 1,95 (с, 3H) 7,39-7,46 (м, 1H) 7,48-7,54 (м, 2H) 8,16 (с, 2H) 8,46 (с, 1H) 8,63 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H) 8,81 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H) 11,17 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  465,9.

Пример 97.

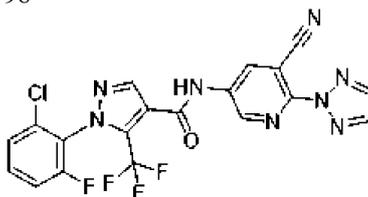
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1-(2,3,4-трифторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 97



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 7,54-7,82 (м, 2H) 8,29 (с, 2H) 8,53 (с, 1H) 8,82 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H) 9,04 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H) 11,32 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  478,9.

Пример 98.

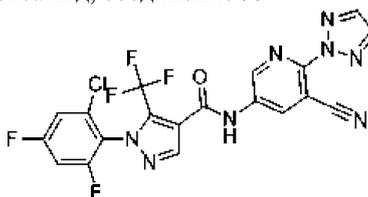
1-(2-Хлор-6-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 98



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 7,57-7,70 (м, 2H) 7,74-7,81 (м, 1H) 8,29 (с, 2H) 8,58 (с, 1H) 8,82 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H) 9,04 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H) 11,31 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  476,9.

Пример 99.

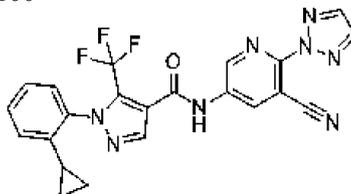
1-(2-Хлор-4,6-дифторфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 99



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,42 (уш. с, 1H) 9,07 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H) 8,84 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H) 8,65 (с, 1H) 8,28 (с, 2H) 7,77-7,86 (м, 2H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  494,9.

Пример 100.

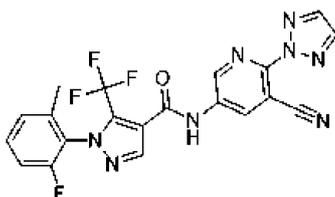
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-циклопропилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 100



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,24 (1H, с) 9,08 (1H, д,  $J=2,26$  Гц) 8,86 (1H, д,  $J=2,26$  Гц) 8,49 (1H, с) 8,32 (2 H, с) 7,53 (1H, уш. т,  $J=7,28$  Гц) 7,40-7,47 (1H, м) 7,32-7,40 (1H, м) 7,12 (1H, уш. д,  $J=7,78$  Гц) 1,19-1,30 (1H, м) 0,85 (2 H, уш. д,  $J=8,03$  Гц) 0,77-0,84 (1H, м) 0,63 (1H, уш. с). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  465,0.

Пример 101.

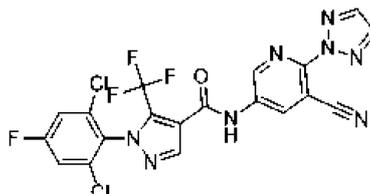
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-фтор-6-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 101



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,42 (уш. с, 1H) 9,06-9,14 (м, 1H) 8,87 (с, 1H) 8,63 (уш. с, 1H) 8,28 (с, 2H) 7,58 (тд,  $J=8,05, 5,73$  Гц, 1H) 7,30-7,40 (м, 2H) 2,03 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  456,9.

Пример 102.

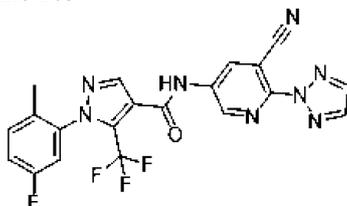
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,6-дихлор-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 102



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,34 (уш. с, 1H) 9,07 (с, 1H) 8,84 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H) 8,67 (с, 1H) 8,28 (с, 2H) 7,94 (д,  $J=8,38$  Гц, 2H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  510,8.

Пример 103.

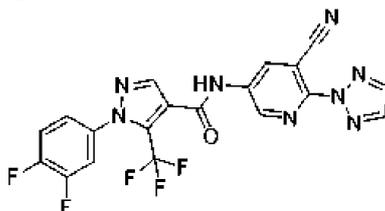
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 103



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 1,95 (с, 3H) 7,43 (уш. т,  $J=8,60$  Гц, 1H) 7,47-7,57 (м, 2H) 8,28 (с, 2H) 8,46 (с, 1H) 8,83 (д,  $J=1,54$  Гц, 1H) 9,04 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H) 11,22 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  457,0.

Пример 104.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 104

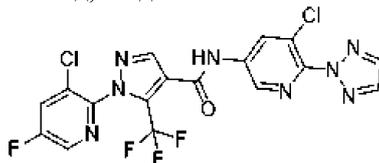


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 7,49 (уш. д,  $J=8,82$  Гц, 1H), 7,64-7,74 (м, 1H), 7,90 (ддд,  $J=10,31, 7,33, 2,65$  Гц, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,82 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 9,03 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 11,26 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  460,9.

Следуя процедуре, описанной в примере 3 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желая, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области техники, получали следующие соединения (105-117).

Пример 105.

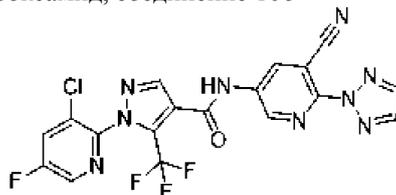
1-(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 105



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 8,17 (уш. с, 2H), 8,60 (уш. д,  $J=19,62$  Гц, 3H), 8,68-8,87 (м, 2H), 11,25 (уш. с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  486,8.

Пример 106.

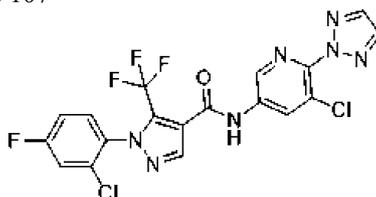
1-(3-Хлор-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 106



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 8,30 (с, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,61 (дд,  $J=7,83, 2,54$  Гц, 1H), 8,76 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H), 8,83 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 9,05 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 11,31 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  477,9.

Пример 107.

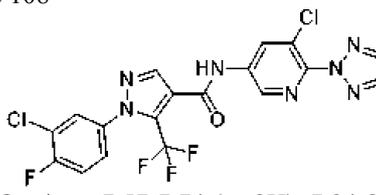
1-(2-Хлор-4-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 107



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 7,52 (тд,  $J=8,49, 2,87$  Гц, 1H), 7,84-7,93 (м, 2H), 8,19 (с, 2H), 8,54 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,84 (д,  $J=2,20$  Гц, 1H), 11,23 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  485,9.

Пример 108.

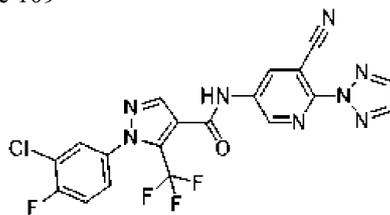
1-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 108



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 7,57-7,74 (м, 2H), 7,94-8,06 (м, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,62 (д,  $J=1,76$  Гц, 1H), 8,81 (д,  $J=1,76$  Гц, 1H), 11,21 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  485,9.

Пример 109.

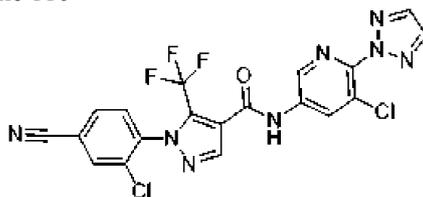
1-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 109



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 7,65-7,68 (м, 1H), 7,65-7,68 (м, 1H), 8,00 (уш. д,  $J=6,17$  Гц, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,83 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 9,04 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H), 11,25 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  476,9.

Пример 110.

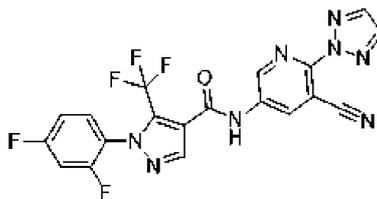
1-(2-Хлор-4-цианопенил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 110



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,23 (с, 1H), 8,84 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,65 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,48 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,17-8,13 (м, 1H), 8,09-8,06 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  492,9.

Пример 111.

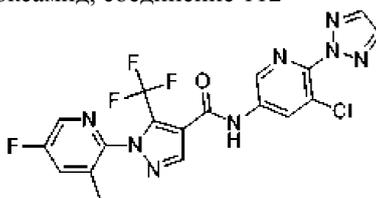
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 111



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ч./млн 9,06 (1H, д, J=2,51 Гц), 8,90 (1H, д, J=2,51 Гц), 8,35 (1H, с), 8,16 (2 H, с), 7,70 (1H, тд, J=8,72, 5,65 Гц), 7,37 (1H, ддд, J=10,10, 8,72, 2,76 Гц), 7,19-7,30 (1H, м). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 531,8.

Пример 112.

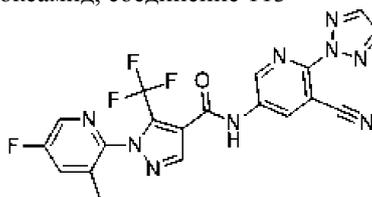
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 112



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,24 (уш. с, 1H), 8,82 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,64 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,46-8,54 (м, 2H), 8,17 (с, 2H), 8,06 (дд, J=8,93, 2,54 Гц, 1H), 2,15 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 466,9.

Пример 113.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 113



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,28 (с, 1H), 9,05 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,49-8,53 (м, 2H), 8,29 (с, 2H), 8,06 (дд, J=8,93, 2,32 Гц, 1H), 2,15 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 458,0.

Пример 114.

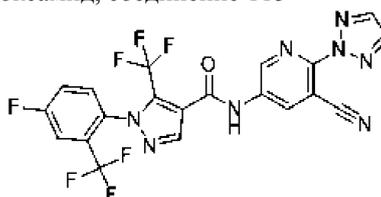
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 114



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 7,85 (тд, J=8,43, 2,54 Гц, 1H) 7,97 (дд, J=8,60, 4,85 Гц, 1H) 8,05 (дд, J=8,82, 2,65 Гц, 1H) 8,19 (с, 2H) 8,53 (с, 1H) 8,66 (д, J=2,21 Гц, 1H) 8,85 (д, J=2,21 Гц, 1H) 11,21 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 519,9.

Пример 115.

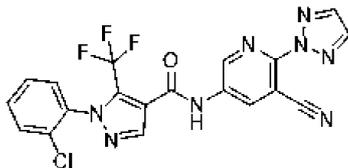
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 115



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 7,85 (тд, J=8,38, 2,87 Гц, 1H) 7,99 (дд, J=8,82, 4,85 Гц, 1H) 8,05 (дд, J=8,49, 2,98 Гц, 1H) 8,32 (с, 2H) 8,53 (с, 1H) 8,86 (д, J=2,43 Гц, 1H) 9,07 (д, J=2,43 Гц, 1H) 11,25 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 510,9.

Пример 116.

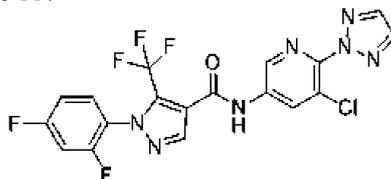
1-(2-Хлорфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 116



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,23 (1H, с) 9,04 (1H, д, J=2,43 Гц) 8,82 (1H, д, J=2,43 Гц) 8,49 (1H, с) 8,28 (2 H, с) 7,71-7,78 (2 H, м) 7,67 (1H, т, J=7,72 Гц) 7,54-7,61 (1H, м). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  458,9.

Пример 117.

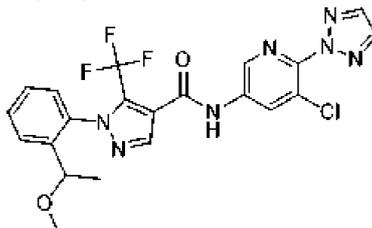
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2,4-дифторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 117



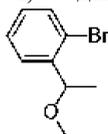
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  ч./млн 8,80 (1H, д, J=2,51 Гц), 8,72 (1H, д, J=2,26 Гц) 8,34 (1H, с), 8,06 (2 H, с), 7,70 (1H, тд, J=8,66, 5,52 Гц), 7,37 (1H, ддд, J=10,04, 8,66, 2,64 Гц), 7,19-7,30 (1H, м). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  469,9.

Пример 118.

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(1-метоксиэтил)фенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 118



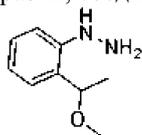
А. 1-Бром-2-(1-метоксиэтил)бензол, соединение 118а



, соединение 118а

К смеси 1-(2-бромфенил)этанола (200 мг, 0,995 ммоль) в ТГФ (4 мл), охлажденной на бане с ледяной водой, добавляли NaH (47,74 мг, 1,194 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к смеси добавляли MeI (211,79 мг, 1,492 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объемные органические слои сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного коричневого масла. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 80/20). Собирали элюент и выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением 1-бром-2-(1-метоксиэтил)бензола, соединение 118а (200 мг, выход: 93,5%) в виде светло-желтого масла.

В. (2-(1-метоксиэтил)фенил)гидразин, соединение 118б

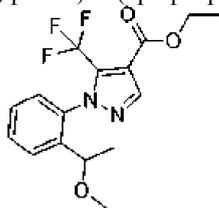


, соединение 118б

Смесь  $\{\text{Pd}(\text{циннамил})\text{Cl}\}_2$  (24,087 мг, 0,046 ммоль) и Mor-DalPhos (43,11 мг, 0,093 ммоль) в диоксане (10 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 1-бром-2-(1-метоксиэтил)бензол, соединение 118а (200 мг, 0,930 ммоль), и t-BuONa (178,73 мг, 1,860 ммоль) и смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученную желтую реакционную смесь впоследствии обрабатывали  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (95,0 мг, 1,860 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Затем смесь

перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20/1, 20 мл). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, соединение 118b (154 мг, выход: 100%), который непосредственно использовали на следующей стадии.

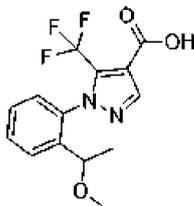
С. Этил 1-(2-(1-метоксиэтил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 118c



, соединение 118c

Этил 2-(этоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (356,03 мг, 1,482 ммоль) добавляли к раствору (2-(1-метоксиэтил)фенил)гидразина, соединение 118b (154 мг, 0,926 ммоль) в EtOH (5 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи силикагелевой колонки (элюент: петролейный эфир/этилацетат=3:1-1/1). Чистые фракции собирали и выпаривали досуха с получением этил 1-(2-(1-метоксиэтил) фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 118 с, в виде желтого масла (50 мг, выход: 15,8%).

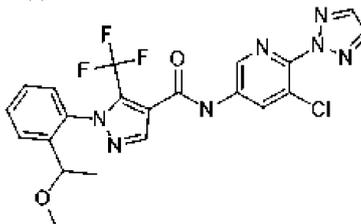
D. 1-(2-(1-Метоксиэтил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 118d



, соединение 118d

К смеси этил 1-(2-(1-метоксиэтил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 118с (50 мг, 0,146 ммоль), в MeOH (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH (12,26 мг, 0,292 ммоль) при температуре 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь выпаривали досуха. К остатку добавляли воду/EtOAc (2 мл/2 мл). С помощью HCl (1M вводе) доводили pH смеси до 5. Органический слой выпаривали досуха с получением 1-(2-(1-метоксиэтил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 118d (35 мг, выход: 76,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

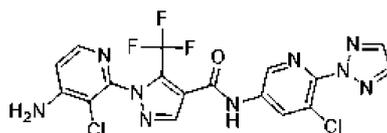
E. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(1-метоксиэтил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 118



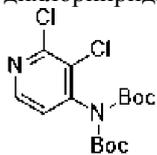
$\text{POCl}_3$  (34,15 мг, 0,223 ммоль) добавляли к смеси 1-(2-(1-метоксиэтил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 118d (35 мг, 0,111 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (21,79 мг, 0,111 ммоль), и пиридина (44,05 мг, 0,557 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного коричневого масла. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (50-80% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05% гидроксидом аммония) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (19,5 мг, выход: 35,5%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ч./млн 8,77 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,50 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,11 (уш. с, 2H), 7,94 (с, 2H), 7,72-7,57 (м, 2H), 7,43 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,09-3,72 (м, 1H), 3,10 (уш. с, 3H), 1,48-1,24 (м, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  491,9.

Пример 119.

1-(4-Амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 119



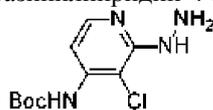
А. 4,4-трет-Бутилкарбамат-2,3-дихлорпиридин-4-амин, соединение 119а



, соединение 119а

Раствор 2,3-дихлорпиридин-4-амина (900 мг, 5,521 ммоль),  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (3012,52 мг, 13,803 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2230,61 мг, 22,085 ммоль), DMAP (67,36 мг, 0,552 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемешивали при КТ в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл  $\times$ 3). Органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =100:0-70:30). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением 4,4-трет-бутилкарбамат-2,3-дихлорпиридин-4-амина, соединение 119а (1600 мг, выход 77,7%), в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 362,8.

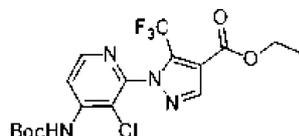
В. трет-Бутил (3-хлор-2-гидразинилпиридин-4-ил)карбамат, соединение 119b



, соединение 119b

Раствор 4,4-трет-бутилкарбамат-2,3-дихлорпиридин-4-амина, соединение 119а (1600 мг, 4,288 ммоль), гидрата гидразина (438,09 мг, 8,576 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в микроволновой печи в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (3-хлор-2-гидразинилпиридин-4-ил)карбамата, соединение 119b (1300 мг, выход  $>100\%$ ), в виде твердого вещества белого цвета непосредственно для следующей стадии.

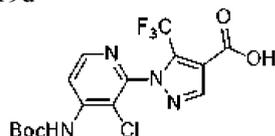
С. Этил 1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 119с



, соединение 119с

Раствор трет-бутил (3-хлор-2-гидразинилпиридин-4-ил)карбамата, соединение 119b (1300 мг, 5,025 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1810,3 мг, 7,538 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1522,6 мг, 15,075 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (30 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением 450 мг неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (55-85% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05% гидроксидом аммония) и лиофилизировали досуха с получением этил 1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 119с (150 мг, выход 6,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

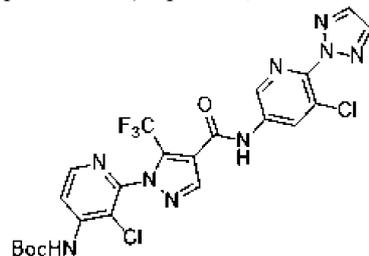
Д. 1-(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 119d



, соединение 119d

Раствор этил 1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 119с (150 мг, 0,345 ммоль),  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (28,95 мг, 0,690 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл), ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. К смеси добавляли 5%  $\text{KHSO}_4$  для доведения смеси до pH 3-4. К смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 119d (130 мг, выход 87,5%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+H$ : 406,9.

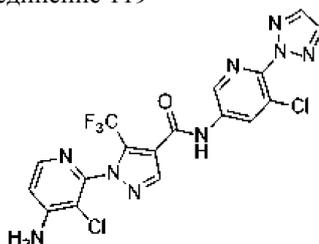
Е. трет-Бутил (3-хлор-2-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)карбамат, соединение 119е



, соединение 119е

$\text{POCl}_3$  (71,19 мг, 0,464 ммоль) добавляли к раствору 1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 119d (100 мг, 0,232 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (54,49 мг, 0,279 ммоль), пиридина (45,90 мг, 0,58 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (50 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением трет-бутил (3-хлор-2-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)карбамата, соединение 119е (60 мг, выход 44,2%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+Na$ : 606,0.

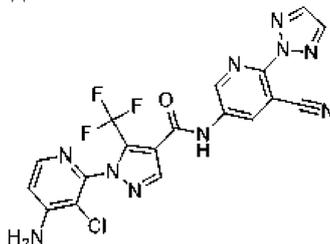
Ф. 1-(4-Амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 119



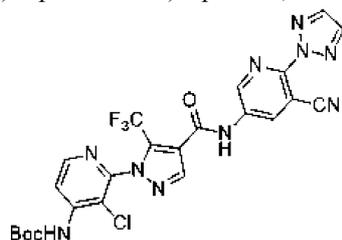
трет-Бутил (3-хлор-2-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)карбамат, соединение 119е (60 мг 0,103 ммоль), добавляли к  $\text{HCl}$ /диоксану (10 мл, 4 моль/л). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (32-62 (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{HCl}$ ) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения 119 (23,4 мг, 43,8%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  ч./млн 8,76-8,81 (м, 1H), 8,69 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,96 (д,  $J=5,95$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J=5,95$  Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[M+1]^+$  483,9.

Пример 120.

1-(4-Амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 120



А. трет-Бутил (3-хлор-2-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)карбамат, соединение 120а

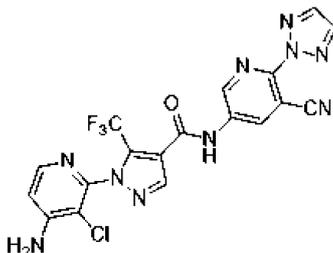


, соединение 120а

$\text{POCl}_3$  (21,356 мг, 0,139 ммоль) добавляли к раствору 1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-хлорпи-

ридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 119d (30 мг, 0,070 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, INT3 (15,558 мг, 0,084 ммоль), пиридина (13,771 мг, 0,174 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (50 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением трет-бутил (3-хлор-2-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)карбамата, соединение 120a (20 мг, выход 50,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ТСХ: петролейный эфир/этилацетат=1/1, Rf=0,4; ЖХМС (ИЭР) m/z M+H: 575,1.

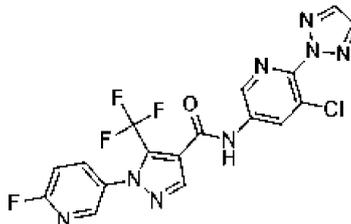
В. 1-(4-Амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 120



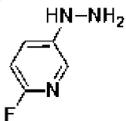
трет-Бутил (3-хлор-2-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)карбамат, соединение 120a (20 мг, 0,035 ммоль), добавляли к HCl/диоксану (5 мл, 4 моль/л). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-55% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (10,3 мг, 57,0%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-d4)  $\delta$  ч./млн 9,05 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,65 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,95 (д, J=5,73 Гц, 1H), 6,91 (д, J=5,73 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  474,9.

Пример 121.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 121



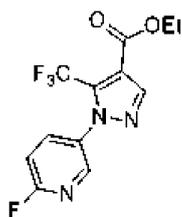
А. 2-Фтор-5-гидразинилпиридин, соединение 121a



, соединение 121a

К перемешиваемому раствору 6-фторпиридин-3-амина (3 г, 26,761 ммоль) в HCl (6 N, 20 мл) при -10°C добавляли раствор нитрита натрия (2,77 г, 40,141 ммоль) в воде (8 мл) при температуре ниже -20°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. Затем охлаждали до -20°C, к смеси порциями добавляли дигидрат хлорида олова(II) (12,077 г, 53,521 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали с помощью 3M NaOH, остаток фильтровали и промывали EtOAc (100 мл  $\times$  3). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (3 г, чистота 52,1%, 45,9%) в виде твердого вещества желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) m/z M+23: 150,1.

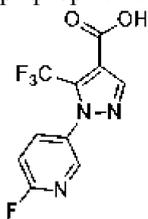
В. Этил 1-(6-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 121b



, соединение 121b

2-Фтор-5-гидразинилпиридин, соединение 121a (3 г, 12,295 ммоль), растворяли в этаноле (20 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (4,429 г, 18,442 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Объединенную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 85/15) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 50,7%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 304,0.

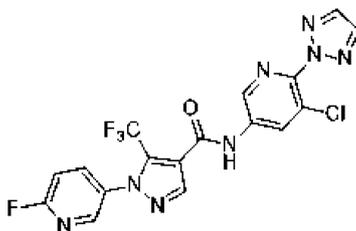
С. 1-(6-Фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 121c



, соединение 121c

Этил 1-(6-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 121b (1 г, 3,298 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл). Добавляли гидроксид лития (157,96 мг, 6,596 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5, используя HCl (2 N), затем экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10/1, 60 мл × 5). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (630 мг, чистота 85,7%, 59,5%), в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 276,0.

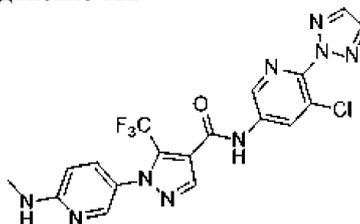
Д. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 121



1-(6-Фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 121c (306,85 мг, 0,956 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин (170 мг, 0,869 ммоль), пиридин (412,47 мг, 5,214 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (399,77 мг, 2,607 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который затем очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 30/70) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, 93,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,39-8,30 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,51 (дд, J=2,9, 8,8 Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 452,9.

Пример 122.

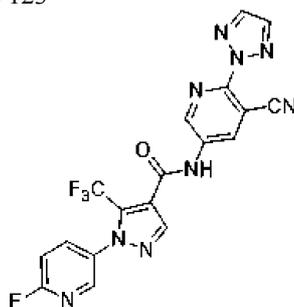
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 122



N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 121 (100 мг, 0,219 ммоль), и метиламин (5 мл, 2M) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (17-47% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 77,736%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,40 (с, 1H), 8,90 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,82 (уш. д, J=9,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,5 Гц, 1H), 2,94 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 463,9.

Пример 123.

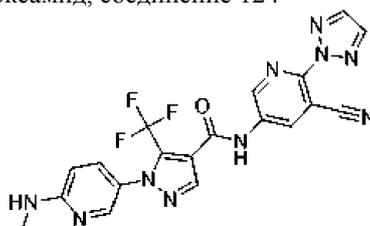
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фтор)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 123



1-(6-Фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 121с (303,44 мг, 0,945 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT3 (160 мг, 0,859 ммоль), пиридин (407,88 мг, 5,156 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (395,33 мг, 2,578 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и смесь экстрагировали смесь с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 30/70) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, 59,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,29 (уш. с, 1H), 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,35 (ддд, J=2,8, 6,7, 8,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 2H), 7,51 (дд, J=2,9, 8,6 Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 443,9.

Пример 124.

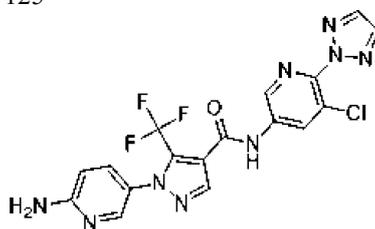
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 124



N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 123 (100 мг, 0,221 ммоль), и метиламин (5 мл, 2M) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (13-43% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 60,0%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,43 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (уш. д, J=7,7 Гц, 1H), 6,86 (уш. д, J=9,3 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 455,0.

Пример 125.

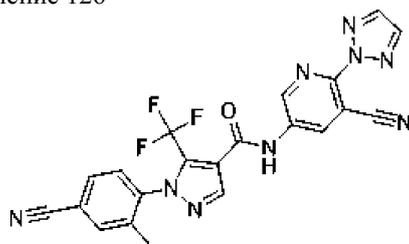
1-(6-Аминопиридин-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 125



N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-фторпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 121 (120 мг, 0,262 ммоль), и NH<sub>3</sub>/MeOH (6 мл, 7M) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (25-55% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 24,7%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,52 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,40 (уш. с, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,01 (уш. д, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (уш. д, J=9,5 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 449,9.

Пример 126.

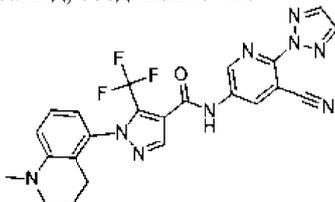
1-(4-Циано-2-метилфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 126



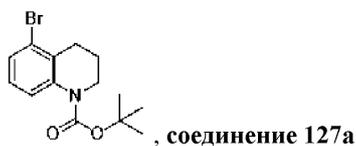
1-(4-Циано-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 37с (150 мг, 0,508 ммоль), обрабатывали оксалилхлоридом (100,5 мг, 1,27 ммоль) в ДХМ (10 мл) и ДМФА (1 капля) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 45 мин, а затем концентрировали досуха. Неочищенный хлорангидрид растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT3 (113,5 мг, 0,61 ммоль), а затем сразу же добавляли пиридин (167 мг, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и, наконец, гасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством ВЭЖХ с получением 1-(4-циано-2-метилфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 126 (53,6 мг, 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,32 (уш. с, 1H), 9,10 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,16, 1,32 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,16 Гц, 1H), 2,07 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 472,9.

Пример 127.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 127

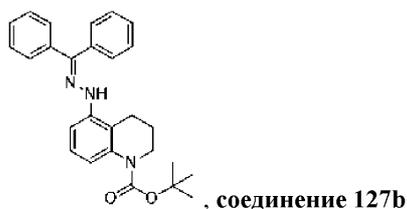


А. трет-Бутил 5-бром-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат, соединение 127а



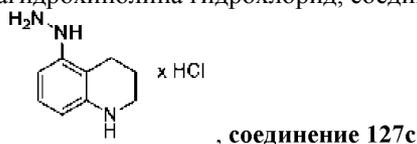
К раствору 5-бром-1,2,3,4-тетрагидрохинолина гидрохлорида (0,90 г, 3,621 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли N, N-диметиламинопиридин (0,044 г, 0,362 ммоль) и триэтиламин (1,06 мл, 7,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем порциями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,873 г, 3,802 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием этилацетата. Органический слой промывали водой и солевым раствором, фильтровали, а фильтрат сушили и концентрировали. Смесь очищали флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Остаток сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил 5-бром-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата, соединение 127а (749 мг, выход 66%). МС m/z 213,9 (M+H-tBu)<sup>+</sup>.

В. трет-Бутил 5-(2-(дифенилметил)гидразинил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат, соединение 127б



К раствору трет-бутил 5-бром-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата, соединение 127a (0,749 г, 2,4 ммоль), и гидразона бензофенона (0,471 г, 2,4 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли BINAP (149 мг, 0,240 ммоль), ацетат палладия (II) (54 мг, 0,240 ммоль) и трет-бутоксид натрия (0,692 г, 7,2 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через бумажный фильтр, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (SiO<sub>2</sub>, градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Сушили в высоком вакууме с получением трет-бутил 5-(2-(дифенилметил)гидразинил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата, соединение 127b (501 мг, выход 48,8%). МС m/z 328,1 (M+H-Вос)+.

С. 5-Гидразинил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина гидрохлорид, соединение 127c



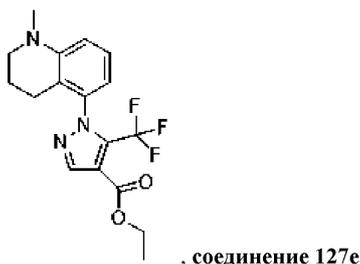
К раствору трет-бутил 5-(2-(дифенилметил)гидразинил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилата, соединение 122b (0,501 г, 1,172 ммоль), в этаноле (2 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем обрабатывали диэтиловым эфиром (25 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида (1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)гидразина, который использовали на следующей стадии без очистки (1,172 ммоль неочищ., выход 100%). МС m/z 164,1 (M+H)+.

Е. Этил 1-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 127d



К раствору 5-гидразинил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина гидрохлорида, соединение 127c (1,172 ммоль), и триэтиламина (0,327 мл, 2,344 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (0,253 г, 1,055 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой/NaHCO<sub>3</sub>, органический слой отделяли и сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат затем концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением этил 1-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 127d (265 мг, выход 66,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,77-1,89 (м, 2H), 2,10-2,43 (м, 2H), 3,27 (т, J=5,5 Гц, 3H), 4,36 (к, J=7,2 Гц, 2H), 6,50-6,60 (м, 2H), 7,01 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H). МС m/z 340,0 (M+H)+.

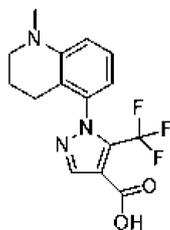
Е. Этил 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 127e



К раствору этил 1-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата,

соединение 127d (598 мг, 1,76 ммоль), в уксусной кислоте (9,6 мл) при КТ добавляли параформальдегид (529 мг, 17,62 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,554 г, 8,812 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением этил 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 127e (580 мг, 93%) в виде клейкого твердого вещества. МС  $m/z$  354,0 (M+H)+.

Ф. 1-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 127f



, соединение 127f

К раствору этил 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 127e (0,623 г, 1,762 ммоль), в этаноле (22 мл) добавляли гидроксид натрия (141 мг, 3,52 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в перемешанную смесь 1N HCl/лед/этилацетат. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), а фильтрат концентрировали с получением 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 127f (512 мг, выход 89%). МС  $m/z$  326,0 (M+H)+.

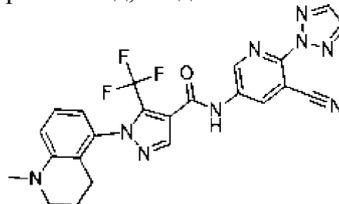
Г. 1-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбонилхлорид, соединение 127g



, соединение 127g

К раствору 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 127f (512 мг, 1,574 ммоль), в дихлорметане (30 мл) и N, N-диметилформамиде (0,1 мл) добавляли оксалилхлорид (0,270 мл, 3,14 ммоль) и смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток сушили при пониженном давлении до постоянной массы с получением неочищенного 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбонилхлорида, соединение 127g (1,574 ммоль) в виде масла, которое немедленно использовали в таком виде.

Н. N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 127

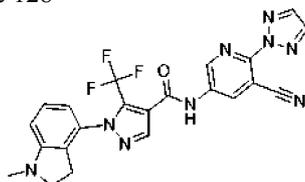


К раствору 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбонилхлорида, соединение 127g (1,574 ммоль), в дихлорметане (20 мл) и тетрагидрофуране (60 мл) при комнатной температуре добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (440 мг, 2,361 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,878 мл, 6,296 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали. В результате очистки флэш-хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , градиент этилацетат-гептан) получали смесь продукта и исходного материала. Продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя градиентом бикарбонат аммония-вода-ацетонитрил. Фракции продукта объединяли и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением чистого N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 127 (45 мг, 5,8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,73-1,89 (м, 2H), 1,98-2,18 (м, 1H), 2,21-2,36 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 3,24 (т,  $J=5,7$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J=7,7$

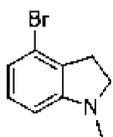
Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,10-7,25 (м, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,33 (с, 1H). МС m/z 494,1 (M+H)+.

Пример 128.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 128



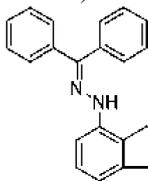
А. 4-Бром-1-метилиндолин, соединение 128а



, соединение 128а

К раствору 4-бром-индола (2,15 г, 10,967 ммоль) в уксусной кислоте (59,6 мл) при КТ добавляли параформальдегид (3,293 г, 109,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли цианоборгидрид натрия (3,446 г, 54,83 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очистка флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент этилацетат-гептан от 5% до 100%). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением чистого 4-бром-1-метилиндолина (1,545 г, 66,4%) в виде клейкого твердого вещества. МС m/z 211,9(M+H)+.

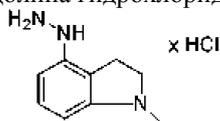
В. 4-(2-(Дифенилметилен)гидразинил)-1-метилиндолин, соединение 128b



, соединение 128b

К раствору 4-бром-1-метилиндолина, соединение 128а (1,545 г, 7,285 ммоль), и гидразона бензофенона (1,573 г, 8,013 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли BINAP (454 мг, 0,728 ммоль), ацетат палладия (II) (164 мг, 0,728 ммоль) и трет-бутоксид натрия (2,10 г, 21,85 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи хроматографии на силикагеле (SiO<sub>2</sub>, градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Твердые вещества сушили при пониженном давлении с получением 4-(2-(дифенилметилен)гидразинил)-1-метилиндолина, 128b (2,012 г, выход 84,3%). МС m/z 328,1 (M+H)+.

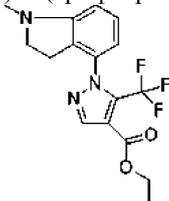
С. 4-Гидразинил-1-метилиндолина гидрохлорид, соединение 128с (VILL\_ltrabalon\_2205\_1)



, соединение 128с

К раствору 4-(2-(дифенилметилен)гидразинил)-1-метилиндолина, соединение 128b (2,012 г, 6,145 ммоль), в этаноле (6 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (12 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем обрабатывали диэтиловым эфиром (25 мл) и водой (10 мл), а слои разделяли. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением 4-гидразинил-1-метилиндолина гидрохлорида, соединение 128с, который использовали на следующей стадии без очистки (6,145 ммоль неочищенного продукта, выход 100%). МС m/z 164,1 (M+H)+.

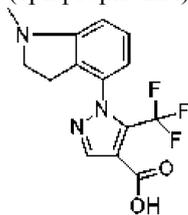
Д. Этил 1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 128d



, соединение 128d

К раствору 4-гидразинил-1-метилиндолина гидрохлорида, соединение 128с (6,145 ммоль), и триэтиламина (4,282 мл, 30,72 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (1,476 г, 6,145 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой/ $\text{NaHCO}_3$ , органический слой отделяли и сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ , градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением этил 1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 128d (1,290 г, выход 61,8%). МС  $m/z$  340,0 (M+H)+.

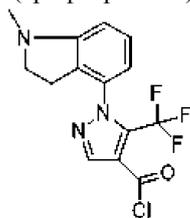
Е. 1-(1-Метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 128е



, соединение 128е

К раствору этил 1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 128d (1,29 г, 3,80 ммоль), в этаноле (25 мл) добавляли гидроксид натрия (304 мг, 7,60 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в перемешиваемую смесь 1N HCl/лед/этилацетат. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением 1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 128е (1,180 г, выход 99%). МС  $m/z$  312,0 (M+H)+.

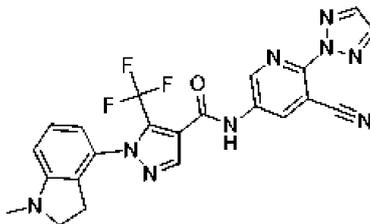
Ф. 1-(1-Метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбонилхлорид, соединение 128f



, соединение 128f

К раствору 1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 128е (1,17 г, 3,759 ммоль), в дихлорметане (30 мл) и N, N-диметилформамиде (0,1 мл) добавляли оксалилхлорид (0,645 мл, 7,52 ммоль) и смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток сушили при пониженном давлении до постоянной массы с получением неочищенного 1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбонилхлорида, соединение 128f (3,759 ммоль), в виде масла, которое сразу же использовали в таком виде.

Г. N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 128

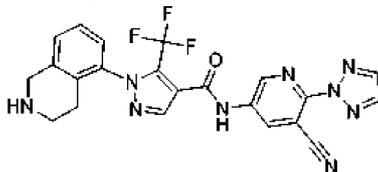


К раствору 1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбонилхлорида, соединение 128f (3,759 ммоль), в дихлорметане (20 мл) и тетрагидрофуране (60 мл) при комнатной температуре добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил (1,40 г, 7,52 ммоль) INT3 с последующим добавлением триэтиламина (2,1 мл, 15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали. В результате очистки флэш-хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , градиент этилацетат-гептан) получали смесь продукта и исходного материала. Продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя градиентом муравьиная кислота-вода-ацетонитрил. Фракции продукта объединяли и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением чистого N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метилиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 128 (526 мг, выход 29,2%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,72 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,78 (с, 3H), 3,31-3,41 (м, 3H), 6,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,69 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,40 (с,

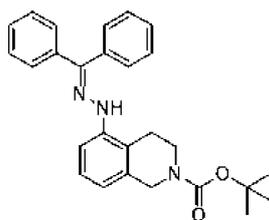
1H), 8,86 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,5 Гц, 1H). МС m/z 480,1 (M+H)+.

Пример 129.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 129



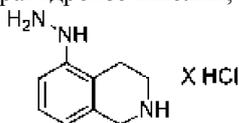
А. трет-Бутил 5-(2-(дифенилметилен)гидразинил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилат, соединение 129а



, соединение 129а

К раствору трет-бутил 5-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (1,0 г, 3,203 ммоль) и бензофенона гидразона (0,629 г, 3,203 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли BINAP (199 мг, 0,320 ммоль), ацетат палладия (II) (72 мг, 0,320 ммоль) и трет-бутоксид натрия (923 мг, 9,61 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи хроматографии на силикагеле (SiO<sub>2</sub>, градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Твердые вещества сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил 5-(2-(дифенилметилен)гидразинил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, соединение 129а (955 мг, выход 69,7%). МС m/z 372,0 (M+H-tBu)+.

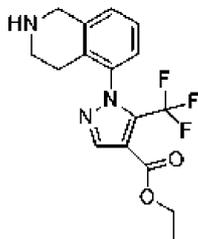
В. 5-Гидразинил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, соединение 129b



, соединение 129b

К раствору трет-бутил 5-(2-(дифенилметилен)гидразинил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, соединение 129а (955 мг, 2,234 ммоль), в этаноле (2,2 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (4,4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем обрабатывали диэтиловым эфиром (25 мл) и водой (10 мл), а слои разделяли. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении до 5-гидразинил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, соединение 129b, который использовали на следующей стадии без очистки (2,234 ммоль неочищенного продукта, выход 100%). МС m/z 164,1 (M+H)+.

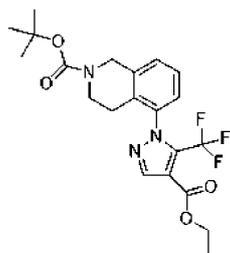
С. Этил 1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 129с



, соединение 129с

К раствору 5-гидразинил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, соединение 129b (2,234 ммоль), и триэтиламина (0,623 мл, 4,468 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (0,483 г, 2,011 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой/NaHCO<sub>3</sub>, органический слой отделяли и сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а затем фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (SiO<sub>2</sub>, градиент метанол-дихлорметан). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением этил 1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 129с (423 мг, выход 55,8%). МС m/z 340,1 (M+H)+.

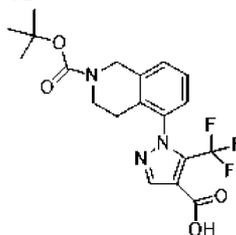
Д. трет-Бутил 5-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат, соединение 129d



, соединение 129d

К раствору этил 1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 129с (0,160 г, 0,472 ммоль), в дихлорметане (5 мл) добавляли N, N-диметиламинопиридин (0,006 г, 0,047 ммоль) и триэтиламин (0,139 мл, 0,990 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем порциями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,206 г, 0,943 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием этилацетата. Органический слой промывали водой и соевым раствором, фильтровали, сушили и концентрировали. Смесь очищали флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали, затем сушили при сильно пониженном давлении с получением трет-бутил 5-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, соединение 129d (127 мг, выход 61,3%). МС m/z 384,0 (M+H-tBu)+.

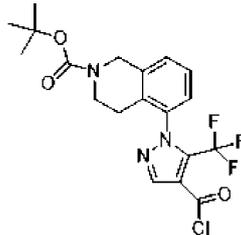
Е. 1-(2-(трет-Бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 129е



, соединение 129е

К раствору трет-бутил 5-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, соединение 129d (0,127 г, 0,289 ммоль), в этаноле (5 мл) добавляли гидроксид натрия (23 мг, 0,578 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в перемешиваемую смесь 1N HCl/лед/этилацетат. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением 1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 129е (102 мг, выход 85,8%). МС m/z 356,0 (M-tBu+H)+.

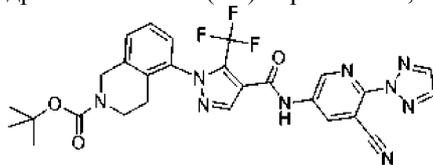
Ф. трет-Бутил 5-(4-(хлоркарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат, соединение 129f



, соединение 129f

К раствору 1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 129е (36 мг, 0,088 ммоль), в дихлорметане (2 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0,046 мл, 0,350 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с получением трет-бутил 5-(4-(хлоркарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, соединение 129f (0,088 ммоль), в виде неочищенного раствора, который сразу же использовали в таком виде.

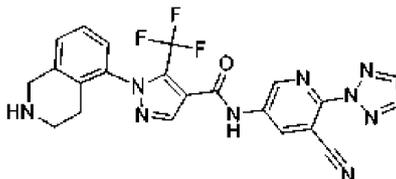
Г. трет-Бутил 5-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат, соединение 129g



, соединение 129g

К раствору трет-бутил 5-(4-(хлоркарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата, соединение 129f (0,088 ммоль), в пиридине (1 мл) при комнатной температуре добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинонитрил, INT3 (25 мг, 0,132 ммоль), в пиридине (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали. В результате очистки флэш-хроматографией ( $SiO_2$ , градиент этилацетат-гептан) получали чистый трет-бутил 5-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилат, соединение 129g (32 мг, 62,7%). МС m/z 524,0 (M-tBu+H)+.

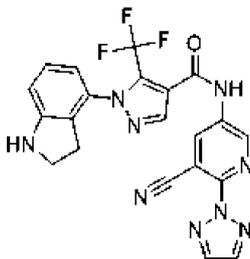
Н. N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 129



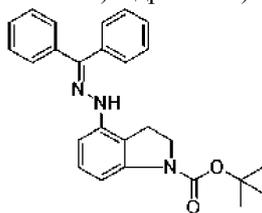
К раствору трет-бутил 5-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата, соединение 129g (32 мг, 0,055 ммоль), в дихлорметане (3 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха, а остаток разбавляли этилацетатом и промывали  $NaHCO_3$ . Органический слой высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией (градиент аммония бикарбонат-вода-ацетонитрил). Фракции продукта объединяли и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением чистого N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 129 (2 мг, 7,6%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d4)  $\delta$  3,00-3,19 (м, 2H), 4,05-4,18 (м, 2H), 4,51-4,69 (м, 2H), 7,22-7,42 (м, 3H), 8,14 (с, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,5 Гц, 1H). МС m/z 480,1 (M+H)+.

Пример 130.

N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 130



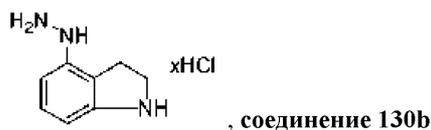
А. трет-Бутил 4-(2-(дифенилметил)гидразинил)индолин-1-карбоксилат, соединение 130a



соединение 130a

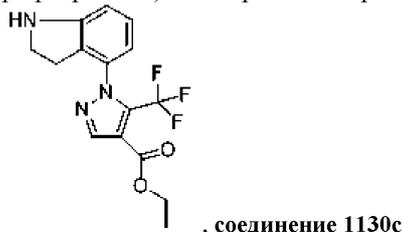
К раствору трет-бутил 4-бromoиндолин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,354 ммоль) и гидразона бензофена (0,658 г, 3,354 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли BINAP (209 мг, 0,335 ммоль), ацетат палладия (II) (75 мг, 0,335 ммоль) и трет-бутоксид натрия (967 мг, 10,061 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи флэш-хроматографии ( $SiO_2$ , градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Полученные твердые вещества сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(2-(дифенилметил)гидразинил)индолин-1-карбоксилата, соединение 130a (912 мг, выход 65,8%). МС m/z 414,1 (M+H)+.

В. Гидрохлорид 4-гидразинилиндолина, соединение 130b



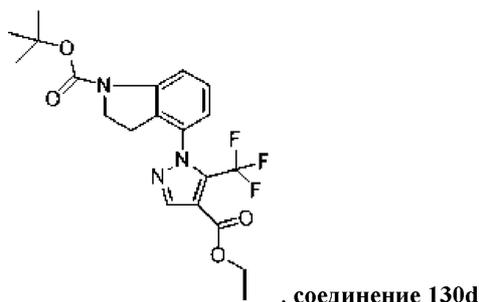
К раствору трет-бутил 4-(2-(дифенилметил)гидразинил)индолин-1-карбоксилата, соединение 130a (912 мг, 2,206 ммоль), в этаноле (2,2 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (4,4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем обрабатывали диэтиловым эфиром (25 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением 4-гидразинилиндолина гидрохлорида, соединение 130b, который использовали на следующей стадии без очистки (2,206 ммоль, неочищенный продукт, выход 100%). МС m/z 150,1 (M+H)<sup>+</sup>.

С. Этил 1-(индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 130c



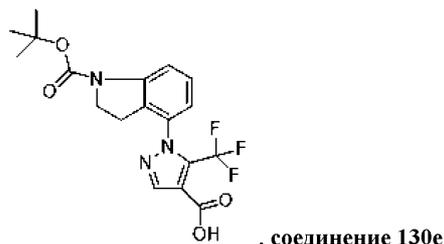
К раствору 4-гидразинилиндолина гидрохлорида, соединение 130b (2,206 ммоль), и триэтиламина (0,615 мл, 4,412 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (0,477 г, 1,985 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой/NaHCO<sub>3</sub>, органический слой отделяли и сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент метанол-дихлорметан). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением этил 1-(индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 130c (528 мг, выход 73,6%). МС m/z 326,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Д. трет-Бутил 4-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)индолин-1-карбоксилат, соединение 130d



К раствору этил 1-(индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 130c (0,497 г, 1,528 ммоль), в дихлорметане (5 мл) добавляли N, N-диметиламинопиридин (0,019 г, 0,153 ммоль) и триэтиламин (0,446 мл, 3,209 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем порциями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,369 мл, 1,604 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием этилацетата. Органический слой промывали водой и соевым раствором, фильтровали, сушили, а фильтрат концентрировали. Смесь очищали флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Полученный продукт сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)индолин-1-карбоксилата, соединение 130d (366 мг, выход 56,3%). МС m/z 426,0 (M+H)<sup>+</sup>.

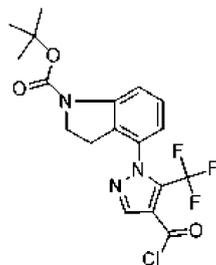
Е. 1-(1-(трет-Бутоксикарбонил)индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 130e



К раствору трет-бутил 4-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)индолин-1-кар-

боксилата, соединение 130d (0,403 г, 0,947 ммоль), в этаноле (16 мл) добавляли гидроксид натрия (76 мг, 1,895 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в перемешиваемую смесь 1N HCl/лед/этилацетат. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением 1-(1-(трет-бутоксикарбонил)индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 130e (356 мг, выход 94,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,58 (с, 9H), 2,92 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,02 (т, J=8,7 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,22-7,34 (м, 2H), 8,20 (с, 1H). МС m/z 398,0 (M+H)+.

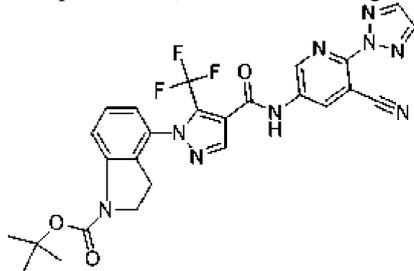
Ф. трет-Бутил 4-(4-(хлоркарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)индолин-1-карбоксилат, соединение 130f



, соединение 130f

К раствору 1-(1-(трет-бутоксикарбонил)индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 130e (294 мг, 0,740 ммоль), в дихлорметане (12 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0,392 мл, 2,960 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с получением неочищенного раствора трет-бутил 4-(4-(хлоркарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)индолин-1-карбоксилата, соединение 130f (0,740 ммоль), который немедленно использовали в таком виде.

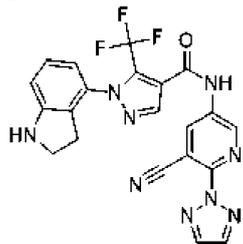
Г. трет-Бутил 4-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)индолин-1-карбоксилат, соединение 130g



, соединение 130g

К раствору 4-трет-бутил 4-(4-(хлоркарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)индолин-1-карбоксилата, соединение 130f (0,740 ммоль), в пиридине (6 мл) при комнатной температуре 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (207 мг, 1,11 ммоль), в пиридине (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали. В результате очистки флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент этилацетат-гептан) получали трет-бутил 4-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)индолин-1-карбоксилат, соединение 130g (300 мг, 71,7%). Часть (60 мг) данного продукта дополнительно очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя градиентом натрия бикарбоната/метанол-ацетонитрил, с получением 33 мг чистого продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,58 (с, 9H), 2,94 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,03 (т, J=8,7 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (т, J=8,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,84 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,97 (д, J=2,5 Гц, 1H). МС m/z 566,1 (M+H)+.

Н. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 130



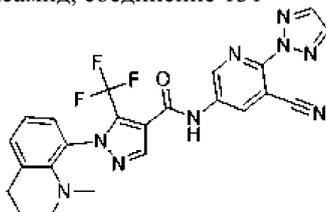
, соединение 130

К раствору трет-бутил 4-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)индолин-1-карбоксилата, соединение 130g (300 мг, 0,530 ммоль), в дихлорметане (9 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении досуха, а остаток разбавляли

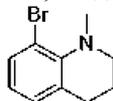
этилацетатом и промывали  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией (градиент аммония бикарбонат-вода-ацетонитрил). Фракции, содержащие продукт, объединяли и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали и продукт дополнительно очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии, элюируя градиентом натрия бикарбонат-вода/метанол-ацетонитрил, с получением чистого N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(индолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 130 (113 мг 45,8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  2,91 (т,  $J=8,5$  Гц, 3H), 3,63 (т,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,65 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,75 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,12 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,02 (с, 3H), 8,10 (с, 1H), 8,80 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,96 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H). МС m/z 466,0 (M+H)+.

Пример 131.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 131

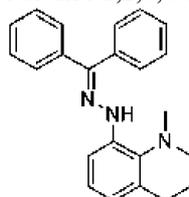


А. 8-Бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин, соединение 131a



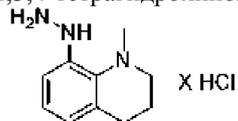
К раствору 8-бром-1,2,3,4-тетрагидрохиолина гидрохлорида (1,0 г, 4,023 ммоль) в уксусной кислоте (21,8 мл) при КТ добавляли параформальдегид (1,208 г, 40,23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли цианоборгидрид натрия (1,264 г, 20,12 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , градиент этилацетат-гептан от 5 до 100%). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением чистого 8-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина, соединение 131a (0,863 г, 95%). МС m/z 227,9 (M+H)+.

В. 8-(2-(Дифенилметил)гидразинил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин, соединение 131b



К раствору 8-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина, соединение 131a (0,817 г, 3,613 ммоль), и гидразона бензофенона (0,709 г, 3,613 ммоль) в 1,4-диоксане (17 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли BINAP (225 мг, 0,361 ммоль), ацетат палладия (II) (81 мг, 0,361 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,042 мг, 10,84 ммоль) и смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 8-(2-(дифенилметил)гидразинил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина, соединение 131b (1,195 г, выход 96,9%). МС m/z 342,1 (M+H)+.

С. 8-Гидразинил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина гидрохлорид, соединение 131c

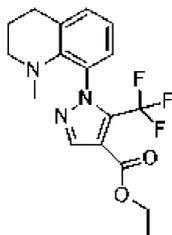


соединение 131c

К раствору 8-(2-(дифенилметил)гидразинил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина, соединение 131b (1,195 г, 3,5 ммоль), в этаноле (3,5 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (7,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем обрабатывали диэтиловым эфиром (25 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением 8-гидразинил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолина гидрохлорида, соединение 131c, который использовали на следующей ста-

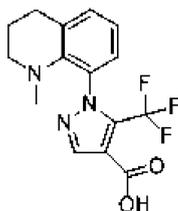
дии без очистки (3,5 ммоль неочищенного продукта, выход 100%). МС  $m/z$  178,1 (M+H)+.

D. Этил 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 131d



К раствору 8-гидразинил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина гидрохлорида, соединение 131с (3,50 ммоль), и триэтиламина (0,976 мл, 7,0 ммоль) в этаноле (46 мл) добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (0,672 г, 2,80 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой/ $\text{NaHCO}_3$ , органический слой отделяли и сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , градиент метанол-дихлорметан). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением этил 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 131d (684 мг, выход 55,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,69-2,06 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,77 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,97-3,19 (м, 2H), 4,37 (к, J=7,2 Гц, 2H), 6,80 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,97-7,12 (м, 2H), 8,16 (с, 1H). МС  $m/z$  354,0 (M+H)+.

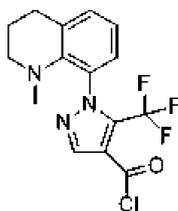
E. 1-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 131e



, соединение 131e

К этил 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилату, соединение 131d (0,684 г, 1,936 ммоль), в этаноле (35 мл) добавляли гидроксид натрия (155 мг, 3,872 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в перемешиваемую смесь 1N HCl/лед/этилацетат. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 131e (579 мг, выход 91,9%). МС  $m/z$  326,0 (M+H)+.

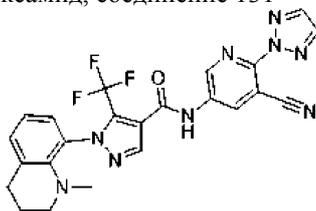
F. 1-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбонилхлорид, соединение 131f



, соединение 131f

К раствору 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 131e (189 мг, 0,581 ммоль), в дихлорметане (10 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропениламин (0,307 мл, 2,324 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с получением неочищенного раствора 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбонилхлорида, соединение 131f (0,581 ммоль), который немедленно использовали в таком виде.

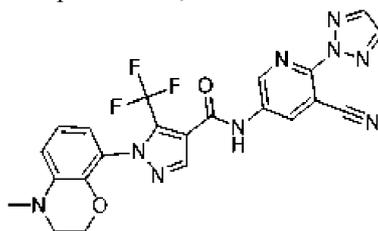
G. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 131



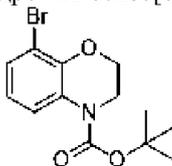
1-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбонилхлорид, соединение 131f (0,581 ммоль), в пиридине (5 мл) при комнатной температуре 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил, INT3 (162 мг, 0,872 ммоль), в пиридине (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали. В результате очистки флэш-хроматографией ( $SiO_2$ , градиент метанол-дихлорметан) получали N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 131, который дополнительно очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя градиентом натрия бикарбонат-вода/метанол-ацетонитрил, с получением чистого продукта (67 мг, 23,4%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  1,73-1,85 (м, 1H), 1,89-2,06 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,78 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,94-3,22 (м, 2H), 6,82 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,01 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,84 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,95 (д, J=2,6 Гц, 1H). МС m/z 494,1 (M+H)+.

Пример 132.

N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-ензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 132



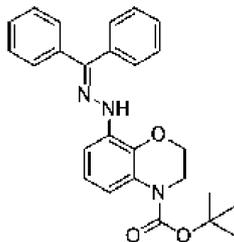
А. трет-Бутил 8-бром-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилат, соединение 132a



, соединение 132a

К раствору 8-бром-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина (1,0 г, 4,672 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли N, N-диметиламинопиридин (0,057 г, 0,467 ммоль) и триэтиламин (1,36 мл, 9,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем порциями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,13 мл, 4,905 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли с использованием этилацетата. Органический слой промывали водой и соевым раствором, фильтровали, сушили, а фильтрат концентрировали. Смесь очищали флэш-хроматографией ( $SiO_2$ , градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Полученные твердые вещества сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил 8-бром-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата, соединение 132a (1,208 г, выход 82,3%). МС m/z 259,9 (M+H-tBu)+.

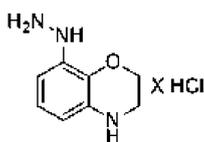
В. трет-Бутил 8-(2-(дифенилметил)гидразинил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилат, соединение 132b



, соединение 132b

К раствору трет-бутил 8-бром-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата, соединение 132a (1,156 г, 3,679 ммоль), и гидразона бензофенона (0,722 г, 3,679 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли BINAP (229 мг, 0,368 ммоль), ацетат палладия (II) (83 мг, 0,368 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,061 г, 11,038 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи флэш-хроматографии ( $SiO_2$ , градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Полученные твердые вещества сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил 8-(2-(дифенилметил)гидразинил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[b][1,4]оксазин-4-карбоксилата, соединение 132b (0,820 г, выход 51,9%). МС m/z 430,1 (M+H)+.

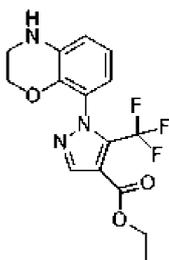
С. 8-Гидразинил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазина гидрохлорид, соединение 132c



, соединение 132с

К раствору трет-бутил 8-(2-(дифенилметил)гидразинил)-2,3-дигидро-4Н-бензо[б][1,4]оксазин-4-карбоксилата, соединение 132b (0,901 г, 2,098 ммоль), в этаноле (2,2 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (4,4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем обрабатывали диэтиловым эфиром (25 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением 8-гидразинил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазина гидрохлорида, соединение 132с, который использовали на следующей стадии без очистки (2,098 ммоль неочищенного продукта, выход 100%). МС m/z 166,1 (M+H)+.

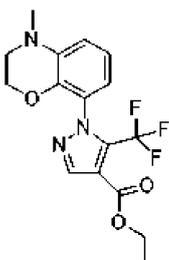
Д. Этил 1-(3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 132d



, соединение 132d

К раствору 8-гидразинил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазина гидрохлорида, соединение 132с (1,998 ммоль), и триэтиламина (0,557 мл, 4,0 ммоль) в этаноле (15 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (0,432 г, 1,80 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой/NaHCO<sub>3</sub>, органический слой отделяли и сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент метанол-дихлорметан). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением этил 1-(3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 132d (494 мг, выход 72,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H), 3,33-3,50 (м, 2H), 4,10-4,28 (м, 2H), 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2H), 6,66-6,75 (м, 2H), 6,82 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H). МС m/z 342,0 (M+H)+.

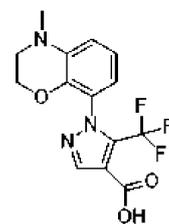
Е. Этил 1-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 132e



, соединение 132e

К раствору этил 1-(3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 132d (0,494 г, 1,447 ммоль), в уксусной кислоте (7,9 мл) при КТ добавляли параформальдегид (0,435 г, 14,475 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,455 г, 7,237 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением этил 1-(4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 132e (0,514 г, 99%). МС m/z 356,0 (M+H)+.

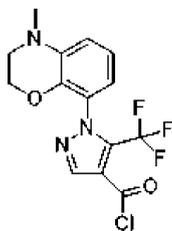
Ф. 1-(4-Метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 132f



, соединение 132f

К раствору этил 1-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата, соединение 132e (0,514 г, 1,447 ммоль), в этаноле (18 мл) добавляли гидроксид натрия (116 мг, 2,894 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в перемешиваемую смесь 1N HCl/лед/этилацетат. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением 1-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 132f (473 мг, выход 99%). МС m/z 328,0 (M+H)<sup>+</sup>.

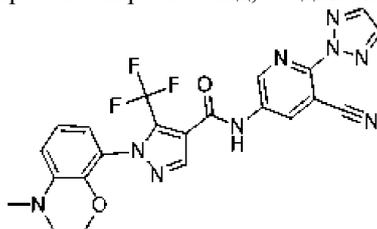
Г. 1-(4-Метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбонилхлорид, соединение 132g



соединение 132g

К раствору 1-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 132f (474 мг, 1,447 ммоль), в дихлорметане (12 мл) и N, N-диметилформамиде (0,1 мл) добавляли оксалилхлорид (0,248 мл, 2,894 ммоль) и смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток сушили при пониженном давлении до постоянной массы с получением неочищенного 1-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбонилхлорида, соединение 132g (1,447 ммоль), в виде масла, который сразу же использовали в таком виде.

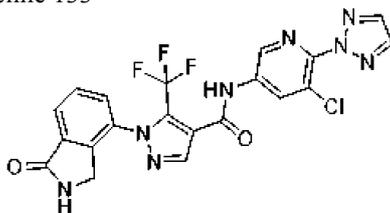
Н. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 132



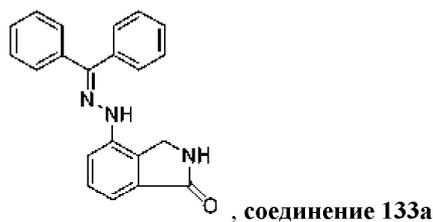
К раствору 1-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбонилхлорида, соединение 132g (1,447 ммоль), в дихлорметане (8 мл) и тетрагидрофуране (24 мл) при комнатной температуре добавляли 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинитрил (539 мг, 2,894 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,807 мл, 5,788 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали. В результате очистки флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент этилацетат-гептан) получали смесь продукта и исходного материала. Продукт очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя градиентом бикарбонат аммония-вода-ацетонитрил. Фракции продукта объединяли и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением чистого N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 132 (185 мг, 25,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,92 (с, 3H), 3,23-3,35 (м, 2H), 4,03-4,37 (м, 2H), 6,67-6,77 (м, 1H), 6,84-6,99 (м, 2H), 8,31 (с, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,90 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,38 (с, 1H). МС m/z 496,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 133.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 133

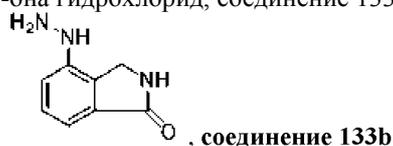


А. 4-(2-(Дифенилметил)гидразинил)изоиндолин-1-он, соединение 133a



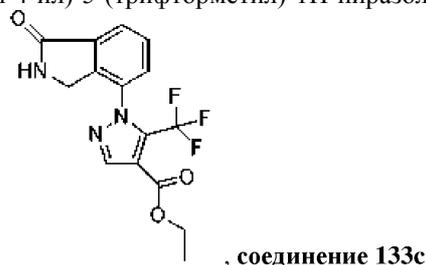
К раствору 4-бромизоиндолин-1-она (1,0 г, 4,72 ммоль) и гидразона бензофенона (2,78 г, 14,15 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли BINAP (587 мг, 0,94 ммоль), ацетат палладия (II) (212 мг, 0,94 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,36 г, 11,15 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, градиент гептан-этилацетат). Чистые фракции объединяли и концентрировали. Продукт сушили при пониженном давлении с получением 4-(2-(дифенилметил)гидразинил)изоиндолин-1-она, соединение 133a (1,544 г, выход 90,7%). МС m/z 328,0 (M+H)<sup>+</sup>.

В. 4-Гидразинилизоиндолин-1-она гидрохлорид, соединение 133b



К раствору 4-(2-(дифенилметил)гидразинил)изоиндолин-1-она, соединение 133a (1,4 г, 4,28 ммоль), в этаноле (4,3 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (8,6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем обрабатывали диэтиловым эфиром (25 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли. Водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением 4-гидразинилизоиндолин-1-она гидрохлорида, соединение 133b, который использовали на следующей стадии без очистки (3,20 ммоль неочищенного продукта, выход 75%). МС m/z 164,0 (M+H)<sup>+</sup>.

С. Этил 1-(1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 133с



К раствору 4-гидразинилизоиндолин-1-она гидрохлорида, соединение 133b (755 мг, 3,20 ммоль), и триэтиламина (2,30 мл, 15,99 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (768 мг, 3,20 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой/NaHCO<sub>3</sub>, органический слой отделяли и сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а затем фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (SiO<sub>2</sub>, градиент метанол-дихлорметан). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением этил 1-(1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 133с (120 мг, выход 9,4%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H), 4,24-4,49 (м, 4H), 6,56 (с, 1H), 7,54 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,65 (т, 1H), 8,04 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H). МС m/z 340,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Д. (1-Оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 133d



К раствору этил 1-(1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 133с (70 мг, 0,21 ммоль), в ТГФ-Н<sub>2</sub>О (8 мл) добавляли гидроксид натрия (12,4 мг, 0,31 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь выливали на перемешиваемую смесь 1N HCl/лед/этилацетат. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением 1-(1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 133d (66 мг, выход 97%). МС m/z 311,9 (M+H)+.

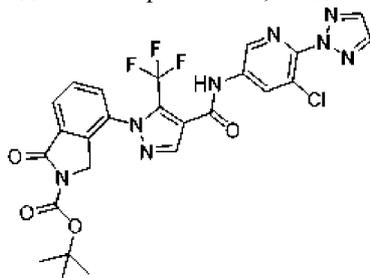
Е. 1-(2-(трет-Бутоксикарбонил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 133е



, соединение 133е

ди-трет-Бутилдекарбонат (56,8 мг, 0,26 ммоль), DMAP (4,24 мг, 0,035 ммоль) и триэтиламин (52,7 мг, 0,52 ммоль) добавляли к раствору 1-(1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 133d (54 мг, 0,17 ммоль), в дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 48 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением 1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 133е, в виде твердого вещества желтого цвета (33 мг, 46,24%). [M+1]<sup>+</sup>356,0.

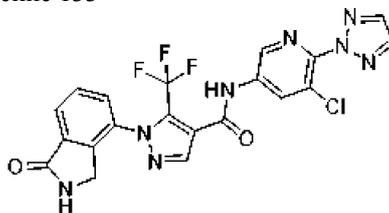
Ф. трет-Бутил 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат, соединение 133f



, соединение 133f

Оксихлорид фосфора (29,4 мкл, 0,32 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-(трет-бутоксикарбонил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 133е (33 мг, 0,08 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (15,70 мг, 0,08 ммоль), пиридина (32,4 мкл, 0,40 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли 5 мл H<sub>2</sub>O к смеси. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл\*3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата, соединение 133f (55,2 мг, 85%).

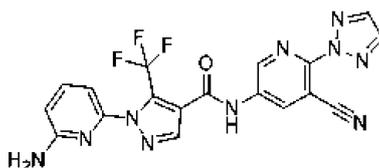
Г. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 133



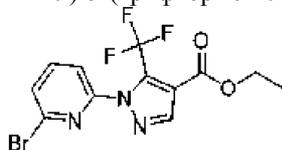
HCl в диоксане (1M) добавляли к раствору трет-бутил 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата, соединение 133f (50 мг, 0,073 ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с получением N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(1-оксоизоиндолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 133, в виде твердого вещества бледно-белого цвета (13 мг, 36,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,26 (1H, с), 8,81 (2H, д, J=2,20 Гц), 8,63 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,50 (1H, с), 8,16 (2H, с), 7,91 (1H, дд, J=7,06, 1,32 Гц), 7,69-7,78 (2H, м), 4,31 (2H, с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 488,9.

Пример 134.

1-(6-Аминопиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 134



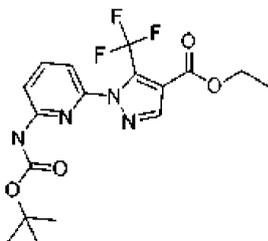
А. Этил 1-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 134а



, соединение 134а

Раствор 2-бром-6-гидразинилпиридина (3,0 г, 15,96 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (5,75 г, 23,93 ммоль), в этаноле (150 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи, а затем охлаждали до КТ. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 80/20). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель досуха при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 365,6.

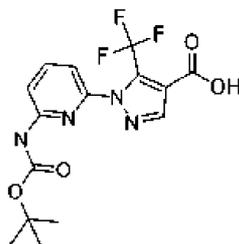
В. Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 134b



, соединение 134b

Ацетат палладия (93,23 мг, 0,41 ммоль) и Xantphos (238,36 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (75 мл) перемешивали при КТ в течение 10 мин в атмосфере азота. Затем добавляли этил 1-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 134а (3,0 г, 8,24 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,05 г, 24,72 ммоль) и трет-бутил карбамат (1,16 г, 9,89 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться при 90°C в течение ночи и затем охлаждали до КТ. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc 100/0 - петролейный эфир/EtOAc 80/20). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель досуха при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

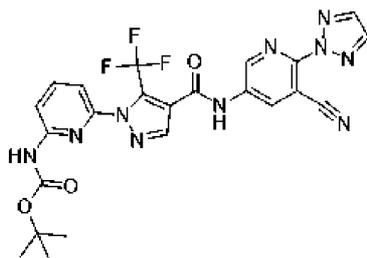
С. 1-(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 134с



, соединение 134с

К раствору этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, соединение 134b (100 мг, 0,25 ммоль), в ТГФ/метаноле/H<sub>2</sub>O (1:1:1) (3 мл) добавляли гидроксид лития (31,44 мг, 0,75 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Смесь выливали на перемешиваемую смесь 1N HCl/лед/этилацетат. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали и концентрировали с получением соединения 134с (90 мг, выход 96,8%).

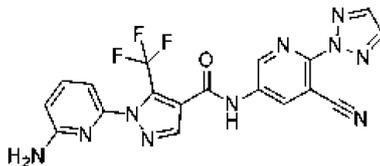
Д. трет-Бутил (6-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, соединение 134d



соединение 134d

POCl<sub>3</sub> (41,8 мл, 0,47 ммоль) добавляли к раствору 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, соединение 134с (70 мг, 0,19 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, INT3 (45,51 мг, 0,24 ммоль), пиридина (152 мкл, 0,98 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 1:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 134d (70 мг, выход 68,9%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+H: 563,1.

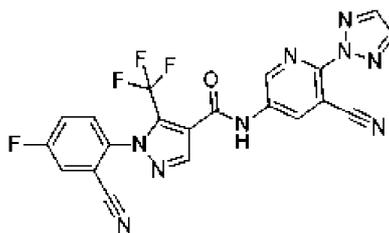
Е. 1-(6-Аминопиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 134



трет-Бутил (6-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, соединение 134d (70 мг, 0,13 ммоль), добавляли к ТФУ/ДХМ (2 мл, 1:4). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли раствор 1М NaOH для доведения pH до 7~8. Водную часть экстрагировали с использованием ДХМ (5 мл x3). Отделенный органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100), выпаривали и сушили с получением соединения 134 (57,9 мг, 43,2%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 6,37 (с, 2H) 6,58 (д, J=8,38 Гц, 1H) 6,74 (д, J=7,72 Гц, 1H) 7,60 (т, J=8,05 Гц, 1H) 8,28 (с, 2H) 8,33 (с, 1H) 8,82 (д, J=2,43 Гц, 1H) 9,03 (д, J=1,98 Гц, 1H) 11,25 (уш. с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 441,0.

Пример 135.

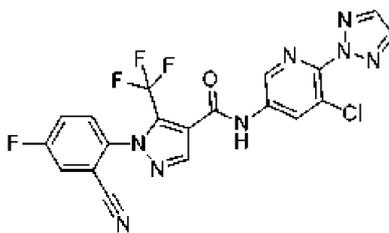
1-(2-Циано-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 135



Pd(dba)<sub>2</sub> (7,03 мг, 0,0077 ммоль) и dppf (8,51 мг, 0,015 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 50 (100 мг, 0,19 ммоль), дицианоцинк (13,52 мг, 0,12 ммоль) и цинка (3,01 мг, 0,046 ммоль) в ДМА (2 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией. Собирали чистые фракции и выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 135 в виде твердого вещества белого цвета (50 мг, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 7,91 (тд, J=8,54, 2,98 Гц, 1H) 8,04 (дд, J=8,93, 4,74 Гц, 1H) 8,26 (дд, J=8,27, 2,98 Гц, 1H) 8,31 (с, 2H) 8,58 (с, 1H) 8,86 (д, J=2,43 Гц, 1H) 9,08 (д, J=2,43 Гц, 1H) 11,36 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 467,9.

Пример 136.

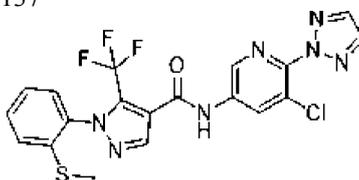
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-циано-4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 136



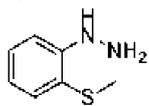
$\text{Pd}(\text{dba})_2$  (6,90 мг, 0,0075 ммоль) и  $\text{dppf}$  (6,27 мг, 0,011 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-бром-4-фторфенил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 84 (100 мг, 0,19 ммоль), дицианоцинка (11,51 мг, 0,10 ммоль) и цинка (1,48 мг, 0,023 ммоль) в ДМА (2 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией. Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением соединения 136 в виде твердого вещества белого цвета (40 мг, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 7,91 (тд,  $J=8,49, 3,09$  Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=8,93, 4,74$  Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,26 (дд,  $J=8,05, 2,76$  Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,85 (д,  $J=1,98$  Гц, 1H), 11,32 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  476,9.

Пример 137.

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(метилтио)фенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 137



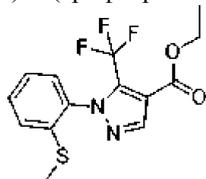
А. (2-(Метилтио)фенил)гидразин, соединение 137а



, соединение 137а

К перемешиваемому раствору 2-(метилтио)анилина (500 мг, 2,85 ммоль) в конц.  $\text{HCl}$  (4,1 мл) при  $-5^\circ\text{C}$  медленно добавляли раствор нитрита натрия (295 мг, 4,27 ммоль) в воде (1,0 мл) при температуре ниже  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и добавляли по каплям раствор дигидрата хлорида олова(II) (1,606 г, 7,12 ммоль), растворенного в конц.  $\text{HCl}$  (1 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь доводили до pH 12-14 с помощью 20% водного раствора гидроксида натрия. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (400 мг, 91,1%) в виде твердого вещества коричневого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

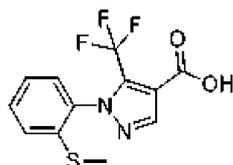
В. Этил 1-(2-(метилтио)фенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 137б



, соединение 137б

Раствор, состоящий из этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (1246 мг, 5,19 ммоль), (2-(метилтио)фенил)гидразина, соединение 137а (400 мг, 2,59 ммоль), и этанола (20 мл), перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир:этил ацетат=100:0-80:20) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 92,5%) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $\text{M}+1$ : 330,9.

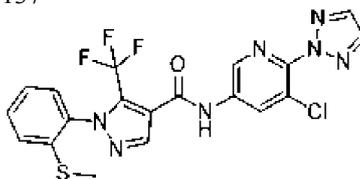
С. 1-(2-(Метилтио)фенил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 137с



, соединение 137с

Гидроксид лития (100,7 мг, 2,40 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(2-(метилтио)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксилата, соединение 137b (400 мг, 1,2 ммоль), в MeOH:H<sub>2</sub>O=1:1 (10 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и к смеси добавляли воду (10 мл). Смесь подкисляли (pH 5) добавлением 1M соляной кислоты и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл ×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с помощью безводного MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (350 мг, 96,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч./млн 8,20 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,32 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=4,4 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H).

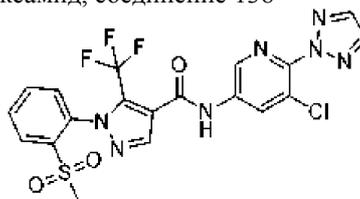
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(метилтио)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 137



1-(2-(Метилтио)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоновую кислоту, соединение 137с (350 мг, 1,16 ммоль), 5-амино-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT 2 (226,5 мг, 1,16 ммоль), пиридин (106,218 мг, 2,012 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (335,1 мг, 2,32 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл ×2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (50-80% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 13,7%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч./млн 8,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 2,45 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 480,0.

Пример 138.

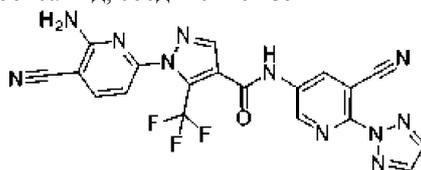
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(метилсульфонил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 138



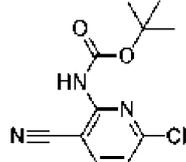
К раствору N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(метилтио)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 137 (100 мг, 0,20 ммоль), в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) добавляли m-CPBA (93,1 мг, 0,46 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. К смеси добавляли насыщенный Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5 мл) и насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл ×2). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией (петролейный эфир: EtOAc=3:1-0:1). Желаемые фракции выпаривали досуха с получением соединения 138 в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч./млн 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,27-8,22 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,88-7,82 (м, 2H), 7,54 (уш. д, J=8,4 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 512,0.

Пример 139.

1-(6-Амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 139



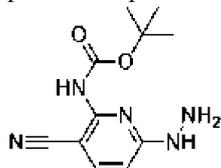
## А. трет-Бутил (6-хлор-3-цианопиридин-2-ил)карбамат, соединение 139а



, соединение 139а

К раствору 2-амино-6-хлорникотинитрила (118,9 мг, 6,5 ммоль), DMAP (31,8 мг, 0,26 ммоль) и TEA (988,4 мг, 9,8 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли ди-трет-бутилдекарбонат (4263,5 мг, 19,5 ммоль) при КТ и смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Добавляли насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) и смесь экстрагировали с использованием EtOAc (20 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические слои сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/EtOAc=100:0-70:30). Желаемые фракции собирали и удаляли растворитель с получением твердого вещества белого цвета (1500 мг, 90,8 ммоль). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M-55: 198,0.

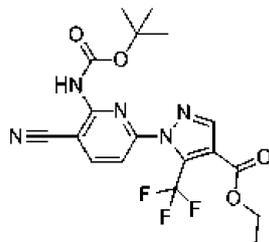
## В. трет-Бутил (3-циано-6-гидразинилпиридин-2-ил)карбамат, соединение 139b



, соединение 139b

Смесь димера хлорида палладия(II)(пи-циннамил) (153,2 мг, 0,27 ммоль) и N-[2-(ди-1-адамантилфосфино)фенил]морфолина (274,1 мг, 0,59 ммоль) в диоксане (20 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при КТ в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли трет-бутил (6-хлор-3-цианопиридин-2-ил)карбамат, соединение 139а (1500 мг, 5,9 ммоль), и  $t\text{BuONa}$  (1136,5 мг, 11,8 ммоль) и подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин, затем обрабатывали гидразином (592,0 мг, 11,8 ммоль) с помощью шприца и затем подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. После фильтрации реакционной смеси растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M-55: 194,1.

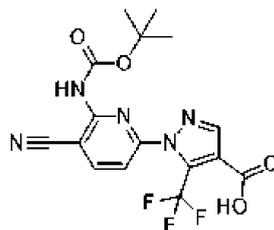
## С. Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 139с



соединение 139с

трет-Бутил (3-циано-6-гидразинилпиридин-2-ил)карбамат (1100 мг, 1,45 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (522,7 мг, 2,18 ммоль), в EtOH (20 мл) и вводили в реакцию при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат=100:0-петролейный эфир/этилацетат=80:20). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M-55: 370,0.

## D. 1-(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 139d

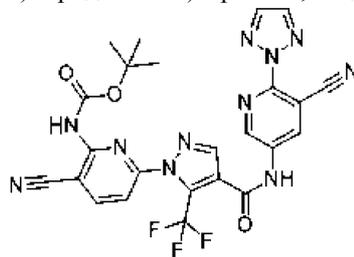


соединение 139d

$\text{LiOH}$  (125,58 мг, 5,24 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (500 мг, 5,24 ммоль) в ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1,

12 мл) и вводили в реакцию при 23°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. К смеси добавляли раствор 1M HCl для доведения pH до 5 и смесь экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл ×3). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (470 мг, 94,0%). ЖХМС (ИЭР) m/z M-55: 341,8.

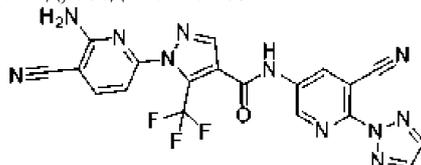
Е. трет-Бутил (3-циано-6-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, соединение 139e



, соединение 139e

1-(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (230 мг, 0,43 ммоль), 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-ил-никотинонитрил, INT3 (94,3 мг, 0,51 ммоль), POCl<sub>3</sub> (88,8 мг, 0,58 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) и добавляли пиридин (114,5 мг, 1,45 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, который очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат=50:50 - петролейный эфир/этилацетат=0:100). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M-55: 466,1.

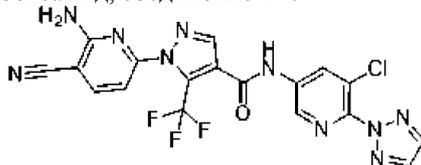
Ф. 1-(6-Амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 139



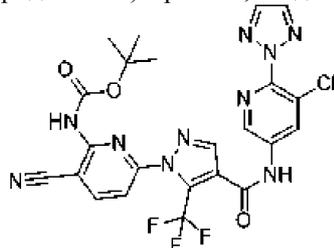
Силикагель (214,4 мг, 3,57 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил(3-циано-6-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамата (150 мг, 0,24 ммоль) в толуоле (10 мл). Смесь вводили в реакцию при 110°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали с получением твердого вещества белого цвета, которое впоследствии очищали препаративной ВЭЖХ (63-33% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и полученный остаток лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (35,2 мг, 30,9%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 466,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 6,99 (д, J=8,16 Гц, 1H), 7,33 (с, 2H), 8,15 (д, J=8,16 Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,03 (д, J=2,43 Гц, 1H).

Пример 140.

1-(6-Амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 140



А. трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-цианопиридин-2-ил)карбамат, соединение 140a

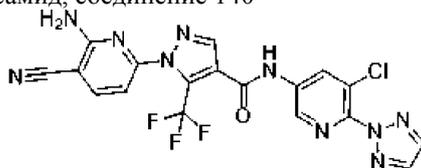


, соединение 140a

1-(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-

карбоновую кислоту (230 мг, 0,58 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил) пиридин-3-амин, INT2 (118,9 мг, 0,61 ммоль), POCl<sub>3</sub> (88,8 мг, 0,58 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) и добавляли пиридин (106,5 мг, 0,70 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Масло очищали с помощью FFS (петролейный эфир/этилацетат=50:50 - петролейный эфир/этилацетат=0:100). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+23:597,3.

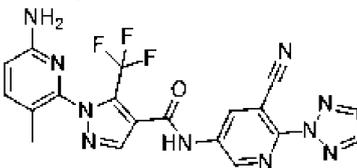
В. 1-(6-Амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 140



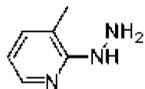
Силикагель (344,890 мг, 5,740 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил(6-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-цианопиридин-2-ил)карбамата (220 мг, 0,38 ммоль) в толуоле (10 мл). Смесь вводили в реакцию при 110°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали с получением твердого вещества белого цвета, которое очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (63-33% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 59,1%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 474,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 6,99 (д, J=8,16 Гц, 1H), 7,33 (с, 2H), 8,05-8,19 (м, 3H), 8,38 (с, 1H), 8,59 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,21 Гц, 1H), 11,11 (с, 1H).

Пример 141.

1-(6-Амино-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 141



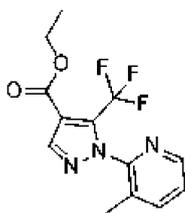
А. 2-Гидразинил-3-метилпиридин, 141а



, соединение 141а

Раствор, состоящий из 2-фтор-3-метилпиридина (4 г, 36,0 ммоль) в гидразине (1 мл), перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта 141а (4 г, выход 90,2%).

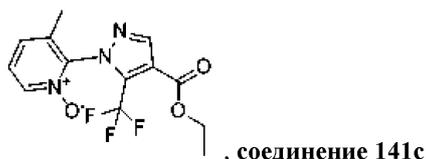
В. Этил 1-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 141b



, соединение 141b

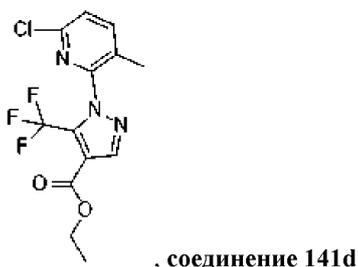
Раствор, состоящий из 2-гидразинил-3-метилпиридина (4 г, 32,5 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (7,8 г, 32,5 ммоль) в EtOH (5 мл), перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100 : 0-70 : 30). Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8 г, выход 82,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 299,9.

С. 2-(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин 1-оксид, соединение 141с



К охлажденному раствору (0°C) этил 1-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (8 г, 26,7 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) добавляли 3-хлорбензопероксую кислоту (1,38 г, 80,2 ммоль) в течение 10 мин. Смесь подогревали до КТ и оставляли перемешиваться в течение ночи. Раствор дважды промывали полунасыщенным водным раствором бисульфита натрия (50 мл) для разрушения избыточного окислителя. Смесь затем промывали (2x) полунасыщенным водным раствором карбоната калия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали фильтрат с получением неочищенного масла. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 20/80). Желаемые фракции собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением соединения 141c (3,8 г, выход 38,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 315,9.

Д. Этил 1-(6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 141d



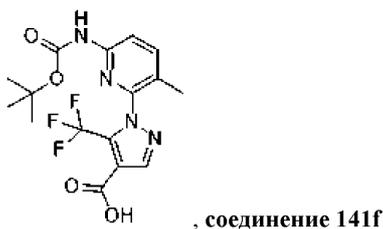
Раствор, состоящий из трихлорида фосфора (3,16 г, 20,6 ммоль) и 2-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин 1-оксида (3,8 г, 10,3 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (20 мл), перемешивали при 60°C в течение 3 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100 : 0-70 : 30). Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, выход 75,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 333,9.

Е. Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 141e



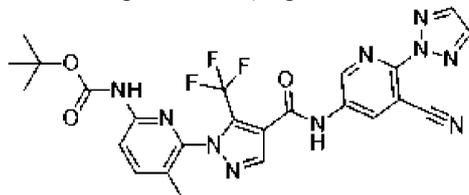
2-(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин 1-оксид (2,6 г, 7,79 ммоль), трет-бутил карбамат (1,10 г, 9,35 ммоль) и карбонат цезия (5,08 г, 15,58 ммоль) растворяли в диксане, добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (356,7 мг, 0,39 ммоль) и Xantphos (450,8 мг, 0,78 ммоль) и продували N<sub>2</sub> в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и слой промывали этилацетатом (50 мл ×2). Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=100 : 0-70 : 30). Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 46,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 359,0.

Ф. 1-(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 141f



Гидроксид лития (433,4 мг, 18,10 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1,5 г, 3,62 ммоль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>О=1:1 (10 мл). Смесь вводили в реакцию при 23°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. К смеси добавляли раствор 1М НСl для доведения рН смеси до 5 с образованием твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения 141f (1,3 г, выход 71,1%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 330,9.

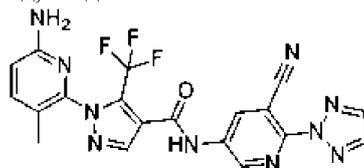
Г. трет-Бутил (6-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамат, соединение 141g



, соединение 141g

POCl<sub>3</sub> (0,29 мл) добавляли к смеси 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, INT3 (147,4 мг, 0,79 ммоль), 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (400 мг, 0,792 ммоль) и пиридина (0,32 мл, 3,96 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл ×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, 141g (500 мл, выход 44,7%). ЖХМС (ИЭР)m/z M+1: 555,2.

Н. 1-(6-Амино-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 141

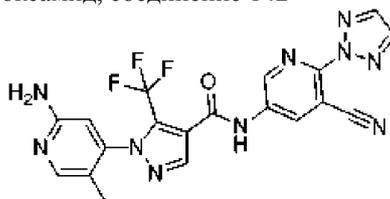


НСl/диоксан (0,663 мл) добавляли к смеси трет-бутил(6-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамата (500 мг, 0,35 ммоль) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. К смеси добавляли насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл ×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтраты концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией.

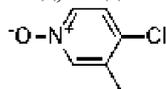
Колонка: Phenomenex Gemini 150\*25 мм\* 10 мкм; условия: А: вода (0,05% НСl); В: MeCN; в начале: А (90%) и В (10%), в конце: А (10%) и В (90%). Собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (45 мг, выход 27,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 455,0. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 1,88 (с, 3Н), 6,62 (д, J=8,28 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,53 Гц, 1Н), 8,32 (с, 2Н), 8,44 (с, 1Н), 8,87 (д, J=2,51 Гц, 1Н), 9,09 (д, J=2,26 Гц, 1Н), 11,22 (с, 1Н).

Пример 142.

1-(2-Амино-5-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 142



А. 4-Хлор-3-метилпиридин 1-оксид, соединение 142a

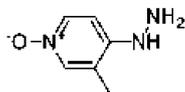


, соединение 142a

Раствор 4-хлор-3-метилпиридина (6 г, 47,0 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> для гашения реакции (рН 8-9). Смесь экстраги-

рвали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл  $\times 3$ ). Объединенные органические слои сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтраты концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, выход 42,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ч./млн 2,33 (с, 3H), 7,25 (д,  $J=6,84$  Гц, 1H), 8,01 (уш. д,  $J=6,61$  Гц, 1H), 8,11 (с, 1H).

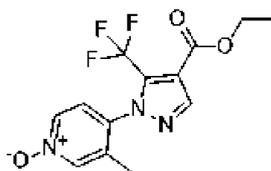
В. 4-Гидразинил-3-метилпиридин 1-оксид, соединение 142b



, соединение 142b

Раствор 4-хлор-3-метилпиридин 1-оксида (2,9 г, 20,2 ммоль) в гидразине (5,16 г, 98%) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, неочищенный продукт) в виде твердого вещества желтого цвета.

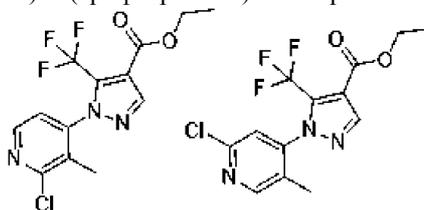
С. 4-(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин 1-оксид, соединение 142c



, соединение 142c

Раствор 4-гидразинил-3-метилпиридин 1-оксида (2,8 г, 20,1 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (9,67 г, 40,2 ммоль), в EtOH (30 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,13 г, выход 49,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 316,1.

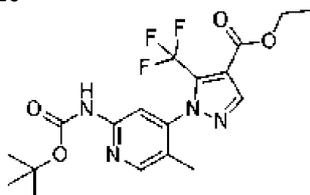
Д. Этил 1-(2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат и этил 1-(2-хлор-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 142d



, соединение 142d

Раствор 4-(4-(этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин 1-оксида (2,3 г, 7,3 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (15 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл). К смеси по каплям добавляли насыщ. раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$  для доведения pH раствора до 8-9. Смесь экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл  $\times 3$ ). Объединенные органические слои сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтраты концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,57 г, выход 64%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 333,8,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 1,40 (т,  $J=7,06$  Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 4,40 (к,  $J=7,06$  Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,45 (с, 1H);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ч./млн 1,40 (т,  $J=7,06$  Гц, 3H), 2,12 (с, 3H), 4,40 (к,  $J=7,06$  Гц, 2H), 7,19 (д,  $J=5,29$  Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,43 (д,  $J=5,07$  Гц, 1H).

Е. Этил 1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 142e

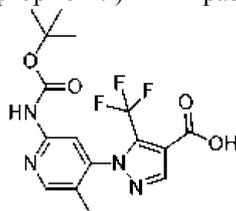


, соединение 142e

К раствору этил 1-(2-хлор-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (1,7 г, 0,61 ммоль), трет-бутил карбамата (1,7 г, 2,55 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,98 г, 15,3 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (80,1 мг, 0,36 ммоль) и Xantphos (206,3 мг, 0,36 ммоль) при барботировании  $\text{N}_2$ .

Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционный раствор фильтровали и промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 57%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 315,1.

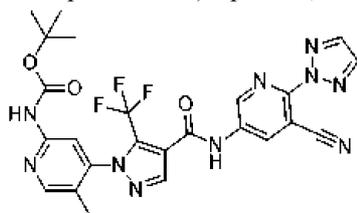
Ф. 1-(Хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 142f



, соединение 142f

Раствор этил 1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1,2 г, 0,61 ммоль), LiOH·H<sub>2</sub>O (243,0 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>O (2/1, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли раствор 1N HCl для нейтрализации реакционного раствора. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (5 мл ×3). Органический слой выделяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (119 мг, неочищенный продукт) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 331,1.

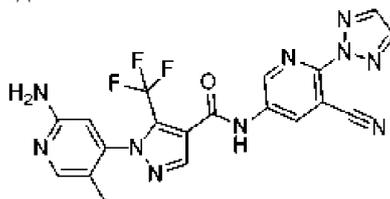
Г. трет-Бутил (4-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамат, соединение 142g



, соединение 142g

Оксихлорид фосфора (219,6 мкл, 0,42 ммоль) добавляли к раствору 1-(хинолин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1,18 ммоль), 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-илнитрило-нитрила, INT3 (263,1 мг, 1,41 ммоль), пиридина (952,6 мкл, 11,78 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл ×3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, неочищенный продукт). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 555,2.

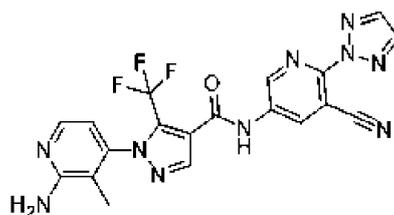
Н. 1-(1-Аминоизохинолин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 142



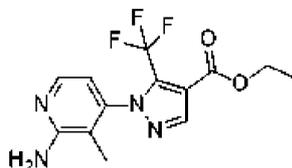
Смесь трет-бутил (4-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамата (600 мг, 0,74 ммоль) и силикагеля (1334,9 мг, 22,22 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Желаемые фракции собирали и выпаривали с получением продукта, который дополнительно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (10-40% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 23,2%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 454,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 1,88 (с, 3H), 6,99 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,43 Гц, 1H), 11,42 (с, 1H).

Пример 143.

1-(2-Амино-3-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 143



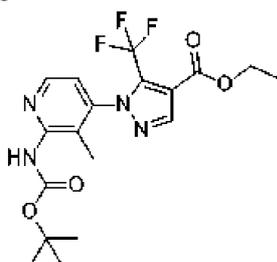
А. Этил 1-(2-амино-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 143а



, соединение 143а

К раствору этил 1-(2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (750 мг, 1,12 ммоль), трет-бутил карбамата (533,6 мг, 2,55 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,23 г, 6,83 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (25,6 мг, 0,36 ммоль) и Xantphos (65,9 мг, 0,11 ммоль) при барботировании  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при 110°C в течение ночи в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 21%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 315,1.

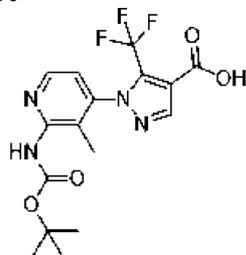
В. Этил 1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 143b



, соединение 143b

Раствор этил 1-(2-амино-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (150 мг, 0,24 ммоль) и  $\text{Woc}_2\text{O}$  (416,7 мг, 1,91 ммоль), DMAP (5,83 мг, 0,048 ммоль) и TEA (200  $\mu\text{l}$ , 1,43 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 50/50). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 60%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 359,1.

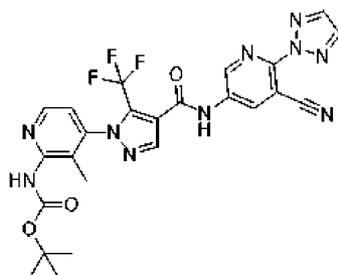
С. 1-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 143c



, соединение 143c

Раствор этил 1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1,2 г, 0,61 ммоль),  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (243,0 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (2/1, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли раствор 1N HCl для нейтрализации реакционного раствора (pH 5~6). Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл  $\times$ 3). Отделенный органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали, а растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 98%), в виде твердого вещества желтого цвета.

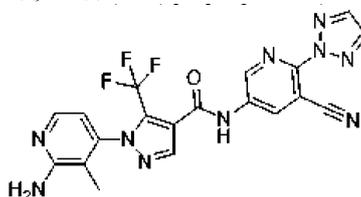
Д. трет-Бутил (4-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин-2-ил)карбамат, соединение 143d



, соединение 143d

Оксихлорид фосфора (53 мкл, 0,57 ммоль) добавляли к раствору 1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (110 мг, 0,29 ммоль), 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-илникотинитрила, INT3 (79,5 мг, 0,43 ммоль), пиридина (460 мкл, 5,7 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (5 мл). Добавляли насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  для доведения pH реакционной смеси до 7 ~ 8. Смесь экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл x3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, неочищенный продукт). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 499,1.

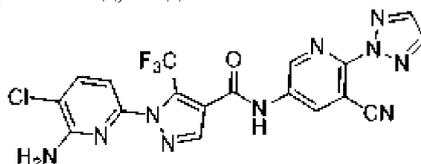
Е. 1-(2-Амино-3-метилпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 143



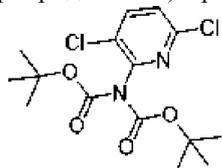
Смесь трет-бутил (4-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин-2-ил)карбамата (200 мг, 0,213 ммоль) и силикагеля (510,7 мг, 8,5 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{HCl}$ ) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 25,0%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 455,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 1,82 (с, 3H), 6,99 (д, J=6,39 Гц, 1H), 8,06 (д, J=6,62 Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,43 Гц, 1H), 11,46 (с, 1H).

Пример 144.

1-(6-Амино-5-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 144



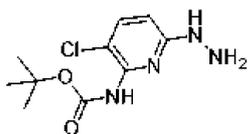
А. ди-трет-Бутил (3,6-дихлорпиридин-2-ил)карбамат, соединение 144а



, соединение 144а

Раствор 3,6-дихлорпиридин-2-амина (1 г, 6,14 ммоль),  $(\text{VOc})_2\text{O}$  (2677,8 мг, 12,27 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1858,8 мг, 18,40 ммоль), DMAP (74,84 мг, 0,61 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) перемешивали при КТ в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл x3). Органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =100:0-10:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, выход 98,7%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 384,9.

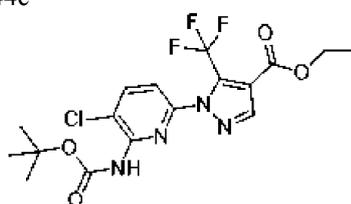
В. трет-Бутил (3-хлор-6-гидразинилпиридин-2-ил)карбамат, соединение 144b



, соединение 144b

Смесь  $\{Pd(\text{циннамил})Cl\}_2$  (78 мг, 0,15 ммоль) и *Mog-DalPhos* (140,4 мг, 0,30 ммоль) в диоксане (5 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при КТ в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли ди-трет-бутил (3,6-дихлорпиридин-2-ил)карбамат (1,1 г, 3,0 ммоль) и *t*-BuONa (581,4 мг, 6,06 ммоль) и подвергали смесь удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин и затем обрабатывали  $N_2 H_4 \cdot H_2O$  (309,4 мг, 6,06 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза, затем смесь перемешивали при 50°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (50 мл  $\times 3$ ). Фильтрат собирали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 96,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 258,9.

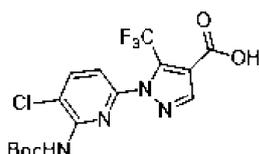
С. Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 144c



, соединение 144c

Раствор трет-бутил (3-хлор-6-гидразинилпиридин-2-ил)карбамата (1,3 г, 2,92 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (1,05 г, 4,4 ммоль),  $Et_3N$  (0,89 г, 8,8 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 3:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией на колонке: Gemini 150\*25 5u. Условия: А: вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) В:  $CH_3CN$ . В начале: А (45%) и В (55%), в конце: А. (15%) и В (85%). Время градиентного элюирования (мин) 10; 100% В, время удержания (мин) 2; Скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 9,4%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 457,0.

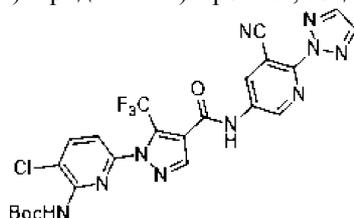
Д. 1-(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 144d



, соединение 144d

$LiOH$  (3,2 мг, 0,55 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (120 мг, 0,28 ммоль), ТГФ (10 мл) в воде (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. К смеси добавляли 5%  $KHSO_4$  для доведения pH до 3-4. К смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 89,1%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 428,9.

Е. трет-Бутил (3-хлор-6-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, соединение 144e

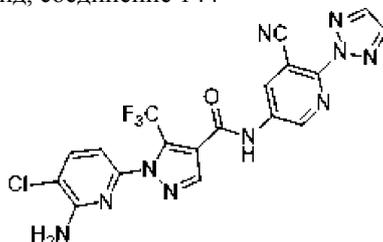


, соединение 144e

$POCl_3$  (75,395 мг, 0,492 ммоль) добавляли к раствору 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-хлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,25 ммоль), 5-амино-2-

[1,2,3]триазол-2-илникотинитрила, INT3 (54,9 мг, 0,30 ммоль), пиридина (8,6 мг, 0,62 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. К смеси добавляли 50 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 88,2%) в виде твердого вещества коричневого цвета непосредственно для следующей стадии. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 597,0.

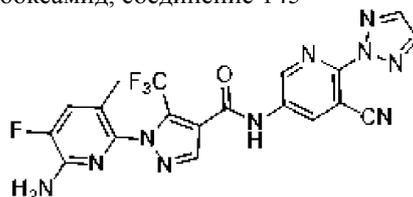
Ф. 1-(6-Амино-5-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 144



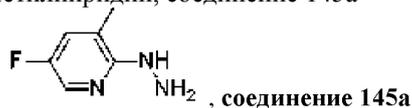
трет-Бутил (3-хлор-6-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат (200 мг, 0,22 ммоль) добавляли к  $\text{HCl}$ /диоксану (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией. Колонка: Phenomenex Gemini 150\*25 мм\*10 мкм. условия: А: вода (0,05%  $\text{HCl}$ ). В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ . В начале: А (60%) и В (40%), в конце: А. (40%) и В (60%). Время градиентного элюирования (мин) 10; 100% В, время удержания (мин) 3; Скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (21,1 мг, выход 19,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 474,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ч./млн 6,77 (с, 2Н), 6,84 (д,  $J=7,94$  Гц, 1Н), 7,83 (д,  $J=7,94$  Гц, 1Н), 8,27 (с, 2Н), 8,36 (с, 1Н), 8,81 (д,  $J=2,43$  Гц, 1Н), 9,03 (д,  $J=2,65$  Гц, 1Н), 11,29 (уш. с, 1Н).

Пример 145.

1-(6-Амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксамид, соединение 145

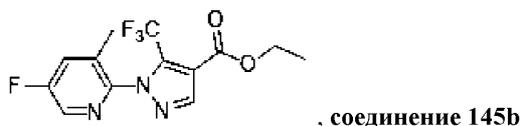


А. 5-Фтор-2-гидразинил-3-метилпиридин, соединение 145а



Смесь  $\{\text{Pd}(\text{циннамил})\text{Cl}\}_2$  (711,8 мг, 1,37 ммоль) и  $\text{Mor-DalPhos}$  (1274,1 мг, 2,75 ммоль) в диоксане (80 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при КТ в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 2-хлор-5-фтор-3-метилпиридин (4 г, 27,48 ммоль) и  $t\text{-BuONa}$  (5,28 г, 54,96 ммоль) и подвергали смесь удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин и затем обрабатывали гидратом гидразина (2,81 г, 54,96 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Смесь затем перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь фильтровали и промывали этилацетатом (100 мл  $\times 3$ ). Фильтрат собирали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 128,9% неочищенного продукта) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое непосредственно использовали в следующей стадии.

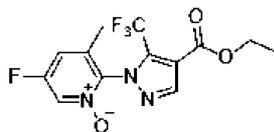
В. Этил 1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пирозол-4-карбоксилат, соединение 145b



Раствор 5-фтор-2-гидразинил-3-метилпиридина (5 г, 35,4 ммоль), этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (12,77 г, 53,14 ммоль), TEA (10,73 г, 106,27 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (100 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 5:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с полу-

чением продукта 145b (10 г, выход 81,8%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 317,9.

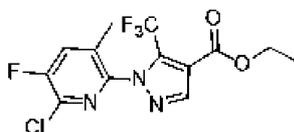
С. 2-(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фтор-3-метилпиридин 1-оксид, соединение 145с



, соединение 145с

Раствор этил 1-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (10 г, 28,96 ммоль), 3-хлорбензопероксидной кислоты (18,74 г, 86,89 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (1000 мл) и экстрагировали смесь с использованием этилацетата (500 мл  $\times$ 3). Органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 1/1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта (4,5 г, выход 45,8%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 334,3.

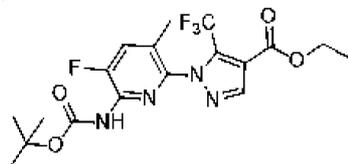
Д. Этил 1-(6-хлор-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 145d



, соединение 145d

2-(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-5-фтор-3-метилпиридин 1-оксид (4,5 г, 13,26 ммоль) добавляли к раствору  $\text{POCl}_3$  (122 г, 795,66 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (40 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл  $\times$ 3). Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 20:1 до 5:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта 1d (4,3 г, выход 90,0%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 351,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ч./млн 1,37 (т, J=7,17 Гц, 3H), 2,15 (с, 3H), 4,36 (д, J=7,06 Гц, 2H), 7,50-7,60 (м, 1H), 8,12-8,20 (м, 1H).

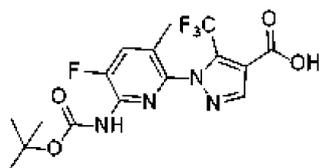
Е. Этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 145е



, соединение 145е

К смеси этил 1-(6-хлор-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (2,0 г, 5,55 ммоль), трет-бутил карбамата (2,60 г, 22,21 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,62 г, 11,11 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (124,7 мг, 0,56 ммоль) и Xantphos (642,6 мг, 1,11 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$  и нагревали до 100°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат от 100:1 до 1:1). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта 145е (2,1 г, выход 48,5%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 332,9 (-Вос).

Ф. 1-(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 145f

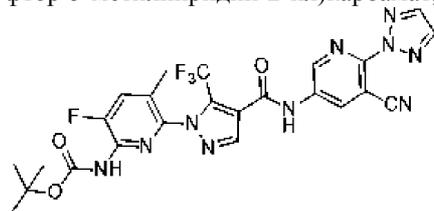


, соединение 145f

$\text{LiOH}$  (349,4 мг, 8,33 ммоль) добавляли к раствору этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата, этил 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (1,8 г, 4,16 ммоль), ТГФ (30 мл) в воде (30 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. К смеси добавляли 5%  $\text{KHSO}_4$  для доведения pH до 3~4. К смеси добавляли воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (1,6 г, выход 78,5%) в виде твердого вещества

белого цвета, который напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 426,9 (+Na).

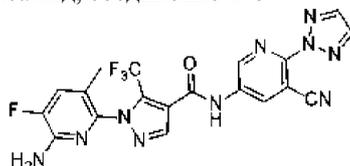
Г. трет-Бутил (6-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)карбамат, соединение 145g



, соединение 145g

$\text{POCl}_3$  (187,97 мг, 1,23 ммоль) добавляли к раствору 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 0,61 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрила, INT3 (136,9 мг, 0,74 ммоль), и пиридина (121,2 мг, 1,53 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (50 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (400 мг, выход 70,4%) в виде твердого вещества коричневого цвета, который напрямую использовали на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 595,1 (+Na).

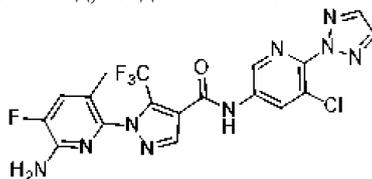
Н. 1-(6-Амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 145



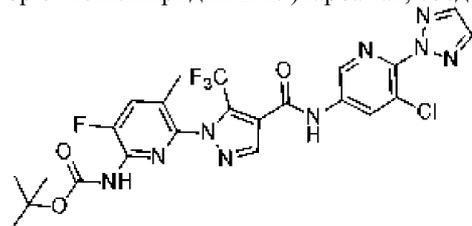
трет-Бутил (6-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)карбамат (400 мг, 0,43 ммоль) добавляли к силикагелю (214,4 мг, 3,57 ммоль) в толуоле (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией на колонке: Phenomenex Gemini 150\*25 мм\* 10 мкм. Условия: А: вода (0,05%  $\text{HCl}$ ), В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; в начале: А (68%) и В (32%), в конце: А. (38%) и В (62%); время градиентного элюирования (мин) 10; 100% В, время удержания (мин) 3; Скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением продукта (77,9 мг, выход 38,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 472,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 1,86 (с, 3Н), 6,52 (с, 2Н), 7,55 (д,  $J=11,03$  Гц, 1Н), 8,28 (с, 2Н), 8,43 (с, 1Н), 8,83 (д,  $J=2,43$  Гц, 1Н), 9,05 (д,  $J=2,43$  Гц, 1Н), 11,18 (уш. с, 1Н).

Пример 146.

1-(6-Амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 146



А. трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)карбамат, соединение 146a

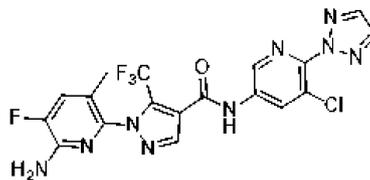


, соединение 146a

$\text{POCl}_3$  (188,0 мг, 1,23 ммоль) добавляли к раствору 1-(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 0,61 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (136,9 мг, 0,74 ммоль), и пиридина (121,2 мг, 1,53 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. К смеси добавляли воду (100 мл) и

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 68,7%) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое непосредственно использовали в следующей стадии. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 604,0 (+Na).

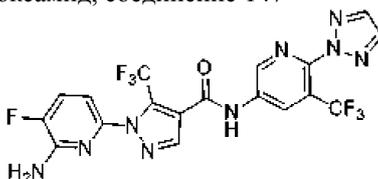
В. 1-(6-Амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 146



трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)карбамат (400 мг, 0,42 ммоль) добавляли к  $\text{HCl}$ /диоксану (20 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией на колонке: Phenomenex Synergi C18 150\*30 мм\*4 мкм; Условия: А: вода (0,05%  $\text{HCl}$ ); В:  $\text{CH}_3\text{CN}$  в начале: А (60%) и В (40%), в конце: А. (50%) и В (50%). Время градиентного элюирования (мин) 12; 100% В; время удержания (мин) 2,2; скорость потока (мл/мин) 25. Собирали чистые фракции и концентрировали растворитель под пониженным давлением. Водный слой лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке продукта (60,5 мг, выход 29,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 481,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 1,86 (с, 3H), 6,52 (с, 2H), 7,55 (д,  $J=10,80$  Гц, 1H), 8,15 (с, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,62 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,81 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 11,14 (уш. с, 1H).

Пример 147.

N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 147



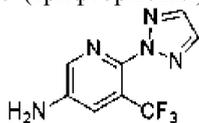
А. 5-Нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин, соединение 147а



, соединение 147а

1-Хлор-4-нитро-2-(трифторметил)пиридин (950 мг, 4,19 ммоль), 1H-1,2,3-триазол (579,3 мг, 8,39 ммоль) и карбонат калия (1,45 г, 10,48 ммоль) добавляли к  $\text{MeCN}$  (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К смеси добавляли воду (200 мл) и этилацетат (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором (150 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (петролейный эфир/этилацетат от 95:5 до 83:17) с получением указанного в заголовке соединения (720 мг, 66,0%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  9,07 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 9,59 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 8,06 (с, 2H). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 259,8.

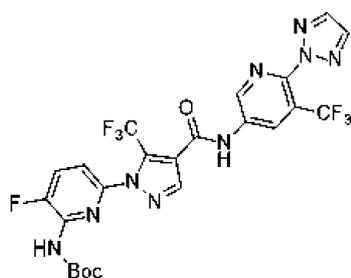
В. 6-(2H-1,2,3-Триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин, соединение 147б



, соединение 147б

5-Нитро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин (720 мг, 2,77 ммоль) растворяли в метилом спирте (30 мл) и добавляли порошок цинка (1,799 г, 27,7 ммоль), водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К суспензии добавляли водн.  $\text{NaHCO}_3$  для доведения pH смеси до 9~10, смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и промывали слой с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл  $\times 3$ ). Объединенные фильтраты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (650 мг, 98,9%) в виде желтого масла, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 229,9.

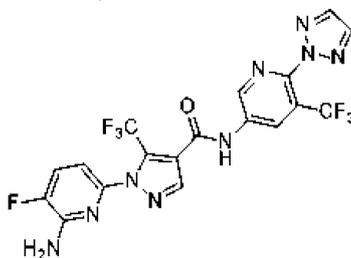
С. трет-Бутил (6-(4-((6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)карбамат, соединение 147с



, соединение 147с

1-(6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту, соединение 62d (200 мг, 0,51 ммоль), 6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (146,0 мг, 0,62 ммоль), пиридин (101,3 мг, 1,28 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (157,1 мг, 1,03 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (350 мг, чистота 57,193%, 65,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+23: 624,0.

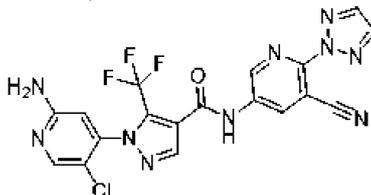
D. N-(6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1-(6-амино-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 147



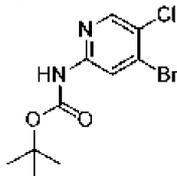
трет-Бутил (6-(4-((6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-фторпиридин-2-ил)карбамат (300 мг, 0,29 ммоль) добавляли к HCl/диоксану (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (40-70% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (96,5 мг, 67,5%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$  M+1: 501,9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 6,71 (уш. с, 1H), 6,79 (дд, J=8,05, 2,54 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=10,58, 8,16 Гц, 1H), 8,14-8,21 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,20 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,21 Гц, 1H), 11,31 (с, 1H).

Пример 148.

1-(2-Амино-5-хлорпиридин-4-ил)-1-(5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 148



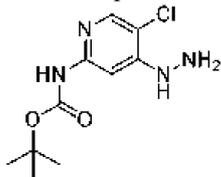
A. трет-Бутил (4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)карбамат, соединение 148а



, соединение 148а

Раствор 4-бром-5-хлорпиридин-2-амина (2 г, 9,64 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (4,21 г, 19,28 ммоль), ТЕА (2,93 г, 28,92 ммоль), N, N-диметилпиридин-4-амина (117,8 мг, 0,96 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт очищали при помощи FCC (петролейный эфир/этилацетат=100:0-70:30). Растворители выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (1,2 г).

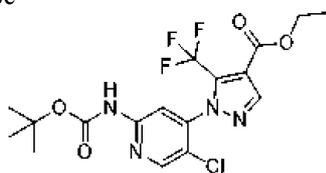
В. трет-Бутил (5-хлор-4-гидразинилпиридин-2-ил)карбамат, соединение 148b



, соединение 148b

{Pd(циннамил)Cl}<sub>2</sub> (66,0 мг, 0,13 ммоль) и Mor-DalPhos (118,1 мг, 0,26 ммоль) добавляли к диоксану (10 мл) и немедленно удаляли воздух из реакционного сосуда с помощью N<sub>2</sub>. Полученный раствор перемешивали при КТ в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 10 мин. В сосуд затем помещали трет-бутоксид натрия (489,5 мг, 5,09 ммоль) и трет-бутил (4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)карбамат (0,8 г, 2,55 ммоль), герметично закрывали и подвергали удалению воздуха с использованием N<sub>2</sub>. Полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин и затем обрабатывали гидратом гидразина (382,4 мг, 7,64 ммоль) с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла (1,0 г). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 259,1.

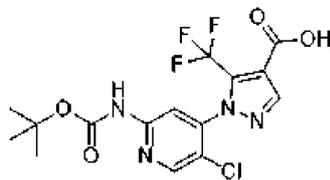
С. Этил 1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 148с



, соединение 148с

Этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (136,9 мг, 0,57 ммоль), добавляли к раствору неочищенного трет-бутил (5-хлор-4-гидразинилпиридин-2-ил)карбамата (1 г) в EtOH (15 мл). Смесь вводили в реакцию при 80°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали при помощи FCC (петролейный эфир/этилацетат=100:0-90:10). Растворители выпаривали с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (250 мг). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 379,1.

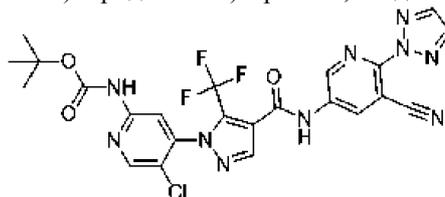
Д. 1-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 148d



, соединение 148d

NaOH (11,5 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору неочищенного этил 1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (250 мг) в ТГФ/Н<sub>2</sub>O=1:1 (8 мл). Смесь вводили в реакцию при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл ×2). Водный слой подкисляли, используя 1М соляную кислоту, до pH 5 и экстрагировали этилацетатом (30 мл ×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с помощью безводного MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде твердого вещества белого цвета (70 мг, чистота 88,4%, 79,0%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 351,0.

Е. трет-Бутил (5-хлор-4-(4-((5-циано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, соединение 148е

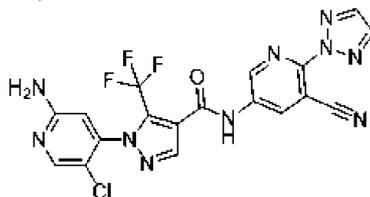


, соединение 148е

1-(2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (70 мг, 0,15 ммоль), 5-амино-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)никотинитрил, INT3 (28,3 мг, 0,15 ммоль), пиридин (0,061 мл, 0,76 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,056 мл, 0,61 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл ×2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (120 мг, чистота 62,2%,

85,3%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 475,1.

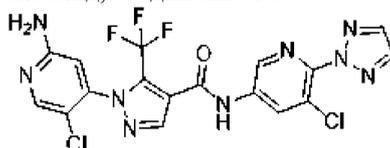
Г. 1-(2-Амино-5-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 148



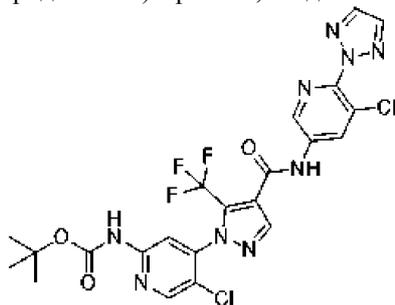
трет-Бутил (5-хлор-4-(4-((5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат (120 мг, 0,13 ммоль) добавляли к HCl/диоксану (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-60% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05% гидроксидом аммония), собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель при пониженном давлении. Водный слой лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (22 мг, чистота 99,1%, 35,4%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 474,9;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 6,70 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,54 (с, 1H), 8,83 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 9,06 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H), 11,31 (с, 1H).

Пример 149.

1-(2-Амино-5-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 149



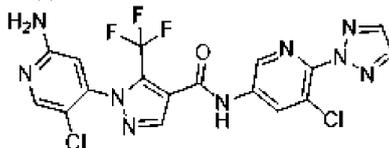
А. трет-Бутил (5-хлор-4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат, соединение 149а



, соединение 149а

1-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5-хлорпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (110 мг, 0,27 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (58,19 мг, 0,30 ммоль), пиридин (0,109 мл, 1,35 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (0,099 мл, 1,08 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и смесь экстрагировали с использованием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла (160 мг, чистота 68,6%, 69,4%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 483,7

В. 1-(2-Амино-5-хлорпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 149

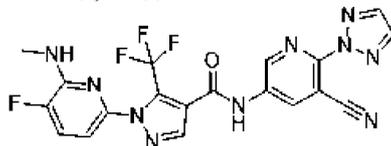


трет-Бутил (5-хлор-4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)карбамат (140 мг, 0,16 ммоль) добавляли к HCl/диоксану (5 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного твердого вещества желтого цвета, которое очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-55% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05% HCl), собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель при пониженном давлении. Водный слой лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (40 мг, чистота 91,8%).

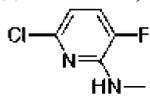
Продукт снова очищали препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05% гидроксидом аммония), собирали чистые фракции и концентрировали органический растворитель при пониженном давлении. Водный слой лиофилизировали досуха с получением продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (25 мг, чистота 99,80%, 31,4%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 483,9,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 6,71 (с, 1H), 6,73 (с, 2H), 8,19 (с, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,65 (д,  $J=2,26$  Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 11,16 (с, 1H).

Пример 150.

N-(5-Циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 150



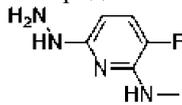
A. 6-Хлор-3-фтор-N-метилпиридин-2-амин, соединение 150a



, соединение 150a

2,6-Дихлор-3-фторпиридин (1500 мг, 9,04 ммоль) в метиламине в ТГФ (2М) вводили в реакцию при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали при помощи FFS (петролейный эфир/этилацетат= 100:0 - петролейный эфир/этилацетат=60:40). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде бесцветного масла (200 мг, 13,8%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M+1$ : 161,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ч./млн 3,00 (д,  $J=5,07$  Гц, 3H), 4,68 (уш с, 1H), 6,43 (дд,  $J=8,05, 2,76$  Гц, 1H), 7,02 (дд,  $J=10,25, 8,05$  Гц, 1H).

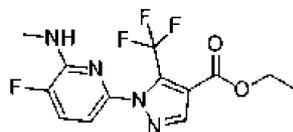
B. 3-Фтор-6-гидразинил-N-метилпиридин-2-амин, соединение 150b



, соединение 150b

Смесь димера хлорида палладия(II)(пи-циннамил) (25,8 мг, 0,05 ммоль) и N-[2-(ди-1-адамантил-фосфино)фенил]морфолина (46,2 мг, 0,10 ммоль) в диоксане (5 мл) подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при КТ в атмосфере аргона в течение 10 мин. К смеси добавляли 6-хлор-3-фтор-N-метилпиридин-2-амин (160 мг, 1,0 ммоль) и *t*-BuONa (191,5 мг, 1,99 ммоль) и сосуд подвергали удалению воздуха с использованием аргона 4 раза. Полученную желтую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего обрабатывали гидразином (99,8 мг, 1,99 ммоль) с помощью шприца и из реакционного сосуда удаляли воздух с использованием аргона 4 раза. Смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона в течение 2 ч. После фильтрации растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества коричневого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

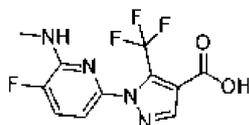
C. Этил (5-фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат, соединение 150c



, соединение 150c

3-Фтор-6-гидразинил-N-метилпиридин-2-амин (160 мг, 1,03 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, INT1 (369,1 мг, 1,54 ммоль), в EtOH (5 мл) и смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали с помощью FFS (петролейный эфир/этилацетат = 100:0 - петролейный эфир/этилацетат=80:20). Собирали желаемые фракции и концентрировали растворитель при пониженном давлении с получением продукта в виде коричневого масла (180 мг, 49,0%). ЖХМС (ИЭР)  $m/z$   $M-55$ : 331,0.

D. 1-(5-Фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 150d

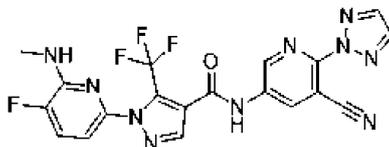


, соединение 150d

LiOH (50,109 мг, 2,092 ммоль) добавляли к раствору этил-(5-фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-5-

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (150 мг, 0,418 ммоль) в ТГФ/Н<sub>2</sub>O (2:1, 9 мл) и смесь вводили в реакцию при 23°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. К смеси добавляли раствор 1M HCl для доведения pH смеси до 5. Образовалось твердое вещество, которое собирали фильтрацией с получением продукта (130 мг, 88,1%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 305,0.

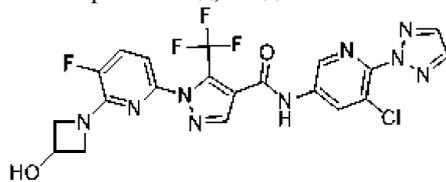
Е. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 150



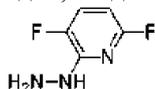
1-(5-Фтор-6-(метиламино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (130 мг, 0,37 ммоль), 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-илникотинитрил, INT3 (72,1 мг, 0,39 ммоль), POCl<sub>3</sub> (67,8 мг, 0,44 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) и добавляли пиридин (87,5 мг, 1,11 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали смесь с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного коричневого масла, которое очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (67-37% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 21,8%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 473,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 2,81 (д, J=3,75 Гц, 3H), 6,83 (дд, J=8,16, 2,43 Гц, 1H), 7,18 (уш с, 1H), 7,58 (дд, J=10,58, 8,16 Гц, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,81 (д, J=2,43 Гц, 1H), 9,03 (д, J=2,43 Гц, 1H), 11,30 (с, 1H).

Пример 151.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 151



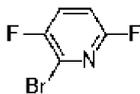
А. 3,6-дифтор-2-гидразинилпиридин, соединение 151a



, соединение 151a

2,3,6-Трифторпиридин (7 г, 52,60 ммоль) растворяли в гидрате гидразина (5,374 г, 105,21 ммоль) и EtOH (70 мл). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляли и смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток перекристаллизовывали из EtOH с получением продукта (7 г, 91,7%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

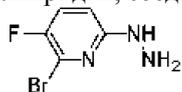
В. 2-Бром-3,6-дифторпиридин, соединение 151b



, соединение 151b

3,6-Дифтор-2-гидразинилпиридин (2,5 г, 17,23 ммоль) растворяли в CHCl<sub>3</sub> (100 мл) и добавляли по каплям бром. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Добавляли по каплям насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 85/15) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 53,9%) в виде желтого масла.

С. 2-Бром-3-фтор-6-гидразинилпиридин, соединение 151c

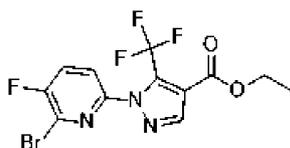


, соединение 151c

2-Бром-3,6-дифторпиридин (1,8 г, 9,28 ммоль) растворяли в гидрате гидразина (1,394 г, 27,84 ммоль) и MeCN (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 36 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество три раза совместно выпаривали с толуолом для удаления воды с получением указанного в за-

головке соединения (1,9 г, 99,4%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

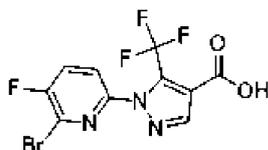
D. Этил 1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. соединение 151d



, соединение 151d

2-Бром-3-фтор-6-гидразинилпиридин (1,9 г, 9,22 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл), добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, INT1 (3,323 г, 13,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 90/10) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 33,6%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 381,9.

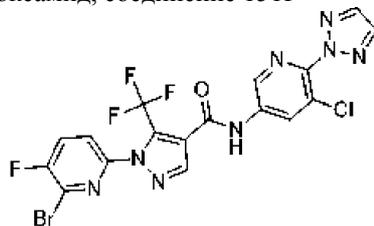
E. 1-(6-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 151e



, соединение 151e

Этил 1-(6-бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (500 мг, 0,77 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл). Добавляли гидроксид лития (185,4 мг, 7,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до pH 5, используя HCl (5~6 N), экстрагировали с использованием EtOAc (30 мл ×3). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (350 мг, 93,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 356,0.

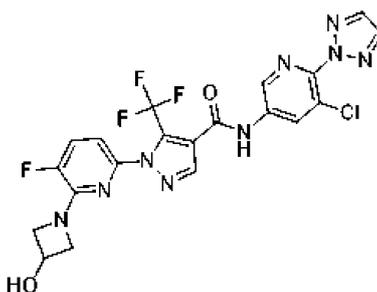
F. 1-(6-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 151f



, соединение 151f

1-(6-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (350 мг, 0,72 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-амин, INT2 (141,6 мг, 0,72 ммоль), пиридин (443,9 мг, 2,90 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (149,2 мг, 0,97 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 69,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР)m/z M+1: 533,0.

G. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 151

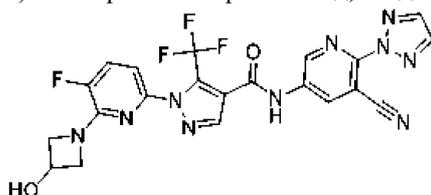


1-(6-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (300 мг, 0,56 ммоль), азетидин-3-ол (123,64 мг, 1,13 ммоль), карбонат цезия (551,6 мг, 1,69 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли трис(добензи-

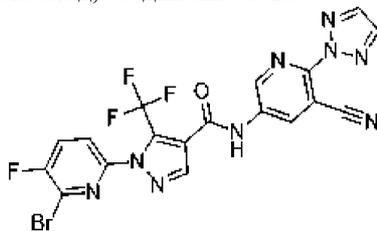
лиденацетон)дипалладий(0) (51,7 мг, 0,056 ммоль) и 9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (65,3 мг, 0,11 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Объединенную смесь фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (40-70% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% гидроксидом аммония) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 7,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 524,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 3,84 (уш дд, J=8,56, 4,40 Гц, 2H), 4,29 (уш т, J=7,21 Гц, 2H), 4,50-4,65 (м, 1H), 5,72 (д, J=6,36 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=8,07, 1,96 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=11,25, 8,31 Гц, 1H), 8,16 (с, 2H) 8,32 (с, 1H), 8,60 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,77 (д, J=1,96 Гц, 1H), 11,25 (уш. с, 1H).

Пример 152.

N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 152



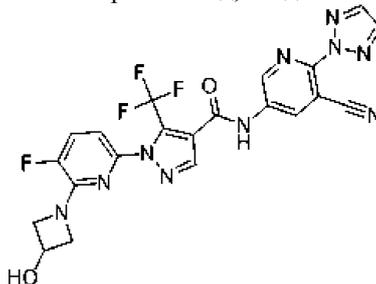
А. 1-(6-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 152а



, соединение 152а

1-(6-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (350 мг, 0,76 ммоль), 5-амино-2-[1,2,3]триазол-2-илникотинитрил, INT3 (141,7 мг, 0,76 ммоль), пиридин (466,9 мг, 3,05 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и добавляли оксихлорид фосфора (361,3 мг, 4,57 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и смесь экстрагировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл ×2). Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали при помощи FCC (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 100/0 до 0/100) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 62,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 524,0.

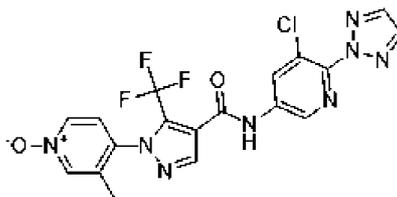
В. N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 152



1-(6-Бром-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (250 мг, 0,48 ммоль), азетидин-3-ол (104,9 мг, 0,96 ммоль), карбонат цезия (467,9 мг, 1,44 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли трис(дибензилиденацетон) дипалладий(0) (43,8 мг, 0,048 ммоль) и 9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (55,4 мг, 0,096 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Объединенную смесь фильтровали, а фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества желтого цвета, который очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (35-65% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% гидроксидом аммония) и лиофилизировали досуха с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 14,7%). ЖХМС (ИЭР) m/z M+1: 515,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 3,88 (уш. дд, J=8,53, 4,77 Гц, 2H), 4,32 (уш. т, J=7,28 Гц, 2H), 4,56-4,67 (м, 1H), 5,75 (д, J=6,53 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=8,03, 2,26 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=11,29, 8,28 Гц, 1H), 8,27-8,39 (м, 3H), 8,83 (д, J=2,51 Гц, 1H), 9,05 (д, J=2,51 Гц, 1H), 11,33 (уш. с, 1H).

Пример 153.

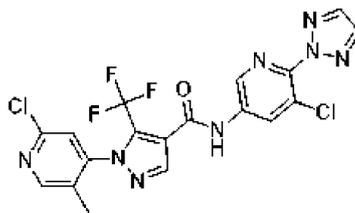
4-(4-((5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин 1-оксид, соединение 153



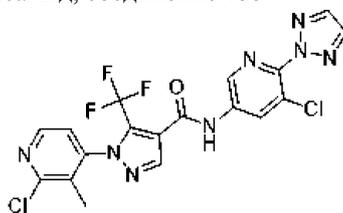
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (898 мг, 2 ммоль) перемешивали в ДХМ (50 мл). Порциями добавляли mCPBA (518 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Порциями добавляли дополнительное количество mCPBA (518 мг, 3 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 4 ч. Порциями добавляли дополнительное количество mCPBA (518 мг, 3 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), обрабатывали раствором сульфита натрия (1260 мг, 10 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Реакционную смесь обрабатывали раствором NaHCO<sub>3</sub> (840 мг, 10 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли и экстрагировали водный слой с помощью ДХМ-MeOH (90/10). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (992 мг, 101%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>-464,1, полученное m/z - 465,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 154 и 155.

1-(2-Хлор-5-метил-4-пиридил)-N-[5-хлор-6-(триазол-2-ил)-3-пиридил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид, соединение 154



1-(2-Хлор-3-метилпиридин-4-ил)-N-[5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил]-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 155

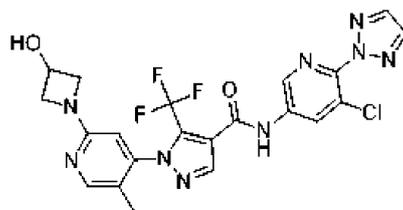


N-[5-хлор-6-(триазол-2-ил)-3-пиридил]-1-(3-метил-1-оксидопиридин-1-ий-4-ил)-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид (930 мг, 2 ммоль) перемешивали в POCl<sub>3</sub> (30 мл) при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ и медленно добавляли к водному раствору Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Слои разделяли и органический слой дважды экстрагировали с использованием ДХМ. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, CH<sub>3</sub>CN). Фракции, содержащие соединение, собирали и выпаривали. Остаток очищали препаративной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO<sub>2</sub>, MeOH+0,4 iPrNH<sub>2</sub>) с получением указанных в заголовке соединений, соединение 154 (117 мг, 12%): ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O - 482, полученное m/z - 483 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч./млн 2,08 (с, 3H), 7,30 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,52 (уш. с, 1H), 8,70 (д, J=1,0 Гц, 1H) и соединение 155 (123 мг, 13%): ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O - 482, полученное m/z - 483 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч./млн 2,10 (с, 3H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,93 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,52 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,67-8,76 (м, 2H).

Пример 156.

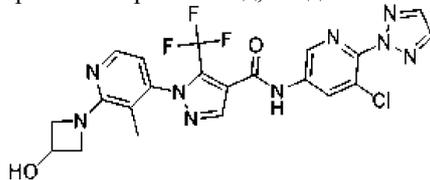
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-5-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 156



Смесь 1-(2-хлор-5-метил-4-пиридил)-N-[5-хлор-6-(триазол-2-ил)-3-пиридил]-5-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида (50 мг, 0,1 ммоль), 3-гидроксиазетидина (14 мг, 0,2 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (63 мг, 0,2 ммоль) в ДМА (3 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 104 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, сушили, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD  $20 \times 250$  мм, подвижная фаза:  $\text{CO}_2$ ,  $\text{EtOH} + 0,4 \text{ iPrNH}_2$ ) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 40%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_9\text{O}_2$ -519, полученное  $m/z$  - 520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 1,91 (с, 3H), 3,84-3,91 (м, 2H), 4,25-4,33 (м, 2H), 4,75-4,84 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 8,11 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,50 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,62 (уш. с, 1H), 8,73 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H).

Пример 157.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, соединение 157

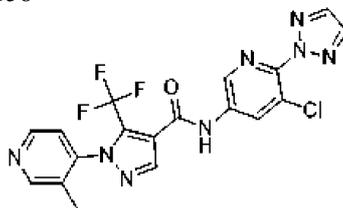


1-(2-Хлор-3-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (50 мг, 0,1 ммоль), 3-гидроксиазетидина (14 мг, 0,2 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (63 мг, 0,2 ммоль) в ДМА (3 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 32 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, сушили, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD  $20 \times 250$  мм, подвижная фаза:  $\text{CO}_2$ ,  $\text{EtOH} + 0,4 \text{ iPrNH}_2$ ) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 36%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_9\text{O}_2$ -519, полученное  $m/z$  - 520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ч./млн 1,82 (с, 3H), 3,99-4,07 (м, 2H), 4,37-4,48 (м, 2H), 4,71-4,80 (м, 1H), 6,65 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,93 (с, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,17 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,50 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,53 (уш. с, 1H), 8,73 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H).

Следуя процедуре, описанной в примере 156 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области техники, получали следующие соединения (примеры 158-165).

Пример 158.

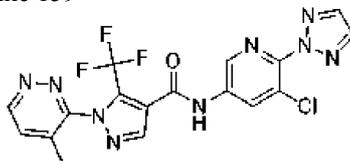
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, соединение 158



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,06 (с, 3H), 7,57 (д,  $J=5,07$  Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,63 (д,  $J=2,20$  Гц, 1H), 8,66 (д,  $J=5,07$  Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,81 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 11,21 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  449,0.

Пример 159.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридазин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида, соединение 159

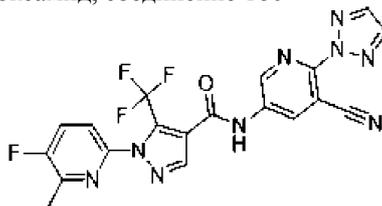


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,24 (с, 3H), 8,00 (д,  $J=4,63$  Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,58 (с, 1H),

8,63 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,81 (д, J=2,21 Гц, 1H), 9,35 (д, J=5,29 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 449,9.

Пример 160.

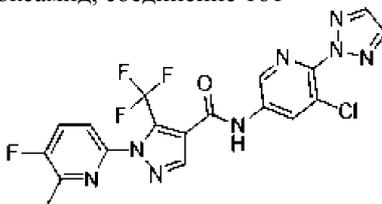
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 160



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,32 (с, 1H), 9,03 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,82 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 7,99 (т, J=8,71 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,60, 2,87 Гц, 1H), 2,50 (уш. д, J=1,76 Гц, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 458,0.

Пример 161.

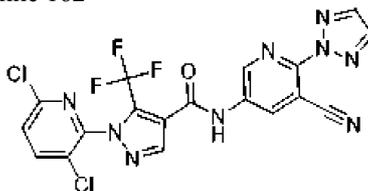
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 161



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч./млн 8,73 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,99-8,14 (м, 2H), 7,93 (с, 2H), 7,46-7,60 (м, 2H), 2,56 (д, J=3,09 Гц, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 466,9.

Пример 162.

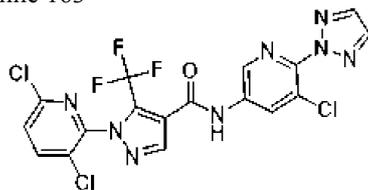
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,6-дихлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 162



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,27-11,34 (м, 1H), 8,99-9,07 (м, 1H), 8,78-8,86 (м, 1H), 8,54-8,59 (м, 1H), 8,43-8,50 (м, 1H), 8,24-8,30 (м, 2H), 7,93-8,01 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 494,0.

Пример 163.

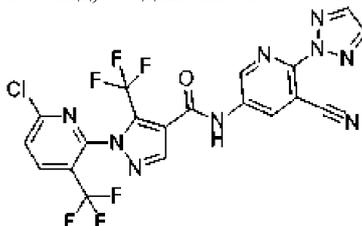
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,6-дихлорпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 163



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,32 (с, 1H), 8,83 (д, J=1,98 Гц, 1H), 8,58-8,66 (м, 2H), 8,46 (д, J=8,60 Гц, 1H), 8,12-8,18 (м, 2H), 7,97 (д, J=8,38 Гц, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 502,9.

Пример 164.

1-(6-Хлор-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 164

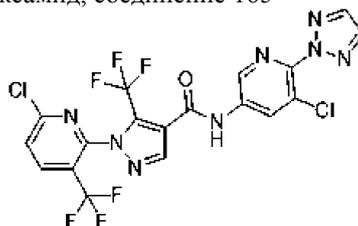


<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 11,34 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,83 (1H, д, J=2,43 Гц), 8,70 (1H, д, J=8,38 Гц), 8,59 (1H, с), 8,28 (2H, с), 8,17 (1H, д, J=8,38 Гц). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 527,9.

Пример 165.

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

(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 165

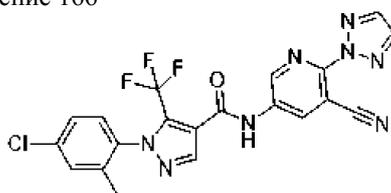


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,30 (1H, с), 8,82 (1H, д,  $J=2,21$  Гц), 8,70 (1H, д,  $J=8,38$  Гц), 8,63 (1H, д,  $J=2,21$  Гц), 8,60 (1H, с), 8,18 (1H, с), 8,16 (2 H, с). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  536,8.

Следуя процедуре, описанной в примере 50 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области техники, получали следующие соединения (примеры 166-174).

Пример 166.

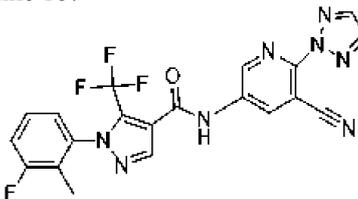
1-(4-Хлор-2-метилфенил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 166



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,01 (с, 3H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,82-8,86 (м, 1H), 9,04-9,08 (м, 1H), 11,26 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  472,9.

Пример 167.

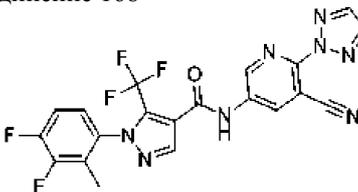
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 167



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 1,90 (д,  $J=1,76$  Гц, 3H), 7,31-7,40 (м, 1H), 7,41-7,54 (м, 2H), 8,29 (с, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,83 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H), 9,05 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 11,26 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  457,0.

Пример 168.

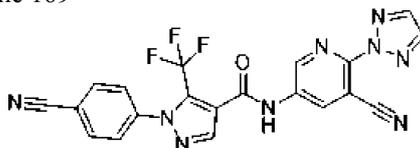
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 168



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 1,97 (д,  $J=1,98$  Гц, 3H), 7,44-7,50 (м, 1H), 7,55 (к,  $J=8,89$  Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,85 (уш. д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 9,06 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 11,29 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  474,9.

Пример 169.

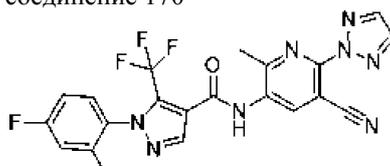
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-цианофенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 169



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,31 (1 H, с), 9,07 (1H, д,  $J=2,51$  Гц), 8,85 (1H, д,  $J=2,51$  Гц), 8,51 (1H, с), 8,32 (2 H, с), 8,15 (1H, с), 8,13 (1H, с), 7,85 (1H, с), 7,83 (1H, с). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  450,0.

Пример 170.

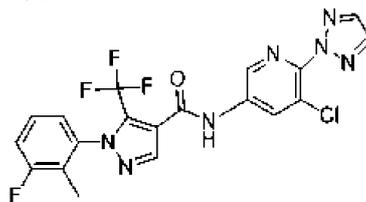
N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 170



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,03 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 7,27 (тд,  $J=8,43$ , 2,76 Гц, 1H), 7,40 (дд,  $J=9,48$ , 2,87 Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J=8,71$ , 5,18 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  471,0.

Пример 171.

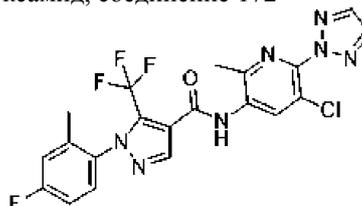
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 171



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 0,85-1,26 (м, 1H), 1,90 (д,  $J=1,76$  Гц, 4 H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,44-7,51 (м, 2H), 8,17 (с, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,63 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,81 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 11,21 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  466,1.

Пример 172.

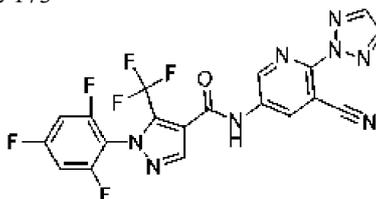
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 172



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,00 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 7,25 (тд,  $J=8,54$ , 2,98 Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J=9,59$ , 2,54 Гц, 1H), 7,51 (дд,  $J=8,49$ , 5,40 Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,41 (д,  $J=13,67$  Гц, 2H), 10,55 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  479,9.

Пример 173.

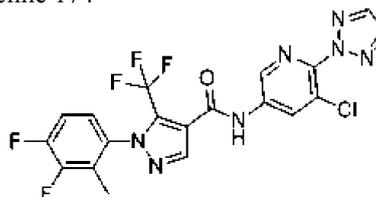
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1-(2,4,6-трифторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 173



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,40 (уш с, 1H), 9,03 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 8,81 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 7,67 (т,  $J=8,93$  Гц, 2H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  479,0.

Пример 174.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 174



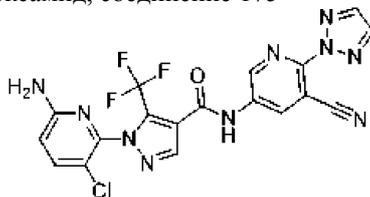
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 1,96 (д,  $J=2,21$  Гц, 3H), 7,43-7,49 (м, 1H), 7,54 (к,  $J=9,11$  Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,64 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,82 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 11,24 (уш. с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  483,9.

Следуя процедурам, описанным в примере 56, 139 или 141 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции,

времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области техники, получали следующие соединения (175-201).

Пример 175.

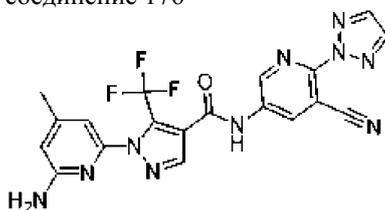
1-(6-Амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 175



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,25 (с, 1H), 9,06 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H), 8,84 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,25-8,30 (м, 2H), 7,72 (д,  $J=8,82$  Гц, 1H), 6,72 (уш. с, 2H), 6,67-6,70 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  474,9.

Пример 176.

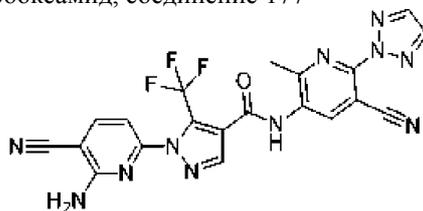
1-(6-Амино-4-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 176



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,35 (с, 1H), 9,08-9,11 (м, 1H), 8,85-8,88 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 2,26 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  455,0.

Пример 177.

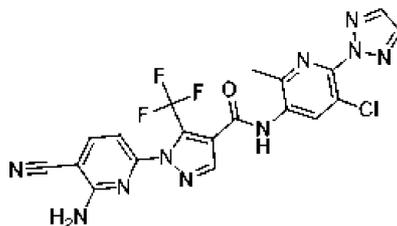
1-(6-Амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 177



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,59 (с, 3H), 7,00 (д,  $J=8,16$  Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 8,15 (д,  $J=7,94$  Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 10,65 (уш. с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  480,0.

Пример 178.

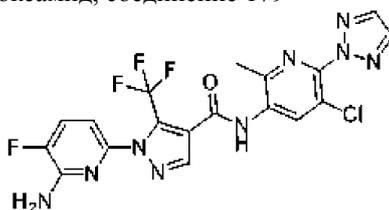
1-(6-Амино-5-цианопиридин-2-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 178



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,50 (с, 3H), 7,01 (д,  $J=8,16$  Гц, 1H), 7,31 (с, 2H), 8,12-8,19 (м, 3H), 8,37 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 10,61 (уш. с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  488,9.

Пример 179.

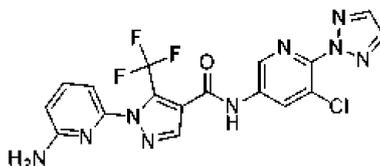
1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 179



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,53 (с, 3H), 6,72 (с, 2H), 6,81 (дд,  $J=8,05$ , 2,54 Гц, 1H), 7,62 (дд,  $J=10,47$ , 8,27 Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 10,57 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  481,9.

Пример 180.

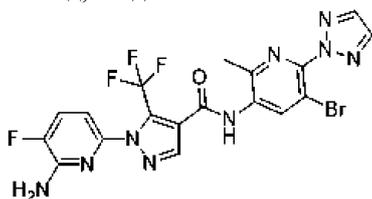
1-(6-Аминопиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 180



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  ч./млн 8,682 (д,  $J=2,43$  Гц, 1H), 8,421 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 7,977 (с, 1H), 7,874 (с, 2H), 7,807 (с, 1H), 7,572 (т,  $J=8,05$  Гц, 1H), 6,904 (д,  $J=7,72$  Гц, 1H), 6,540 (д,  $J=8,16$  Гц, 1H), 4,573 (уш. с, 2H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  449,9.

Пример 181.

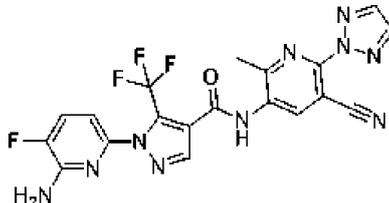
1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 181



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,50 (уш с, 3H), 6,71 (с, 2H), 6,79 (дд,  $J=8,05$ , 2,54 Гц, 1H), 7,60 (дд,  $J=10,36$ , 8,16 Гц, 1H), 8,15 (с, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 10,55 (уш. с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  527,8.

Пример 182.

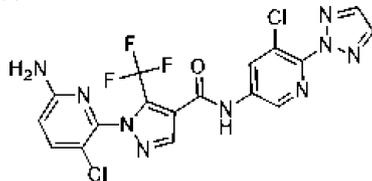
1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 182



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,63 (с, 3H), 6,73 (с, 2H), 6,81 (дд,  $J=8,05$ , 2,54 Гц, 1H), 7,62 (дд,  $J=10,47$ , 8,05 Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 10,63 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  472,9.

Пример 183.

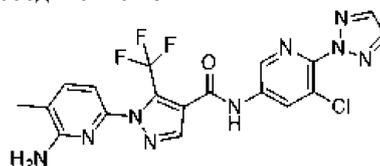
1-(6-Амино-3-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 183



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 10,84-11,22 (м, 1H), 8,78-8,85 (м, 1H), 8,59-8,66 (м, 1H), 8,44-8,52 (м, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,67-7,75 (м, 1H), 6,70-6,76 (м, 2H), 6,66-6,70 (м, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  483,9.

Пример 184.

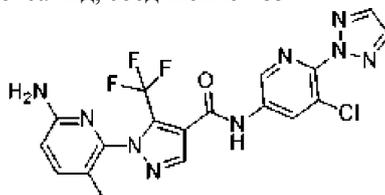
1-(6-Амино-5-метилпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 184



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,10 (с, 3H), 6,15 (с, 2H), 6,71 (д,  $J=7,72$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=7,72$  Гц, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,61 (д,  $J=2,21$  Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 11,17 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  463,9.

Пример 185.

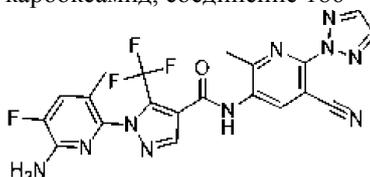
1-(6-Амино-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 185



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 1,88 (с, 3H), 6,63 (д,  $J=8,28$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=8,53$  Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,67 (д,  $J=2,01$  Гц, 1H), 8,87 (д,  $J=2,01$  Гц, 1H), 11,21 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  463,9.

Пример 186.

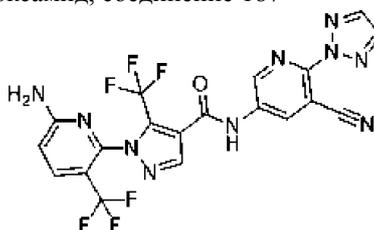
1-(6-Амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 186



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 8,63 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 7,55 (д,  $J=11,03$  Гц, 1H), 6,50 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,87 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  486,9.

Пример 187.

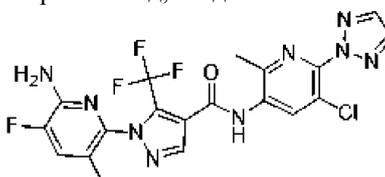
1-(6-Амино-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 187



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,22 (1H, с), 9,06 (1H, д,  $J=2,43$  Гц), 8,84 (1H, д,  $J=2,43$  Гц), 8,47 (1H, с), 8,29 (2H, с), 7,92 (1H, д,  $J=8,82$  Гц), 7,31 (2H, уш. с), 6,75 (1H, д,  $J=8,60$  Гц). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  508,9.

Пример 188.

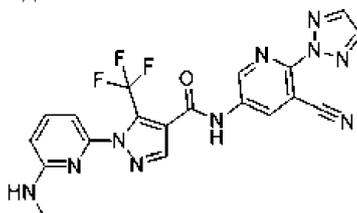
1-(6-Амино-5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 188



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ч./млн 10,71 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,55 (д,  $J=11,03$  Гц, 1H), 6,50 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,87 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  495,9.

Пример 189.

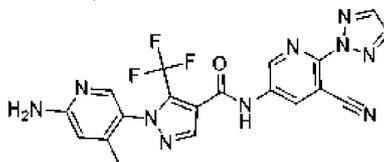
N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(метиламино)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 189



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,78 (с, 3H), 6,61 (д,  $J=8,25$  Гц, 1H), 6,82 (д,  $J=7,47$  Гц, 1H), 7,62 (т,  $J=7,79$  Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,84 (д,  $J=2,18$  Гц, 1H), 9,06 (д,  $J=2,34$  Гц, 1H), 11,33 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  455,0.

Пример 190.

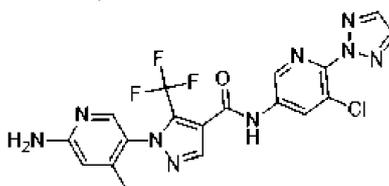
1-(6-Амино-4-метилпиридин-3-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 190



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,48 (1H, с), 9,12 (1H, д,  $J=2,43$  Гц), 8,88 (1H, д,  $J=2,65$  Гц), 8,58 (1H, с), 8,35 (1H, с), 8,26-8,30 (2 H, м), 6,86 (1H, с), 1,97 (3H, с). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  455,0.

Пример 191.

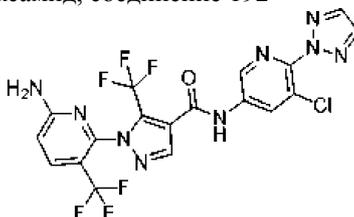
1-(6-Амино-4-метилпиридин-3-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 191



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,19 (уш. с, 1H), 8,82 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,64 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,44 (уш. д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 1,87 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  464,0.

Пример 192.

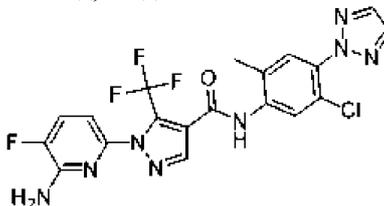
1-(6-Амино-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 192



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 11,15 (1H, с), 8,82 (1H, д,  $J=2,43$  Гц), 8,63 (1H, д,  $J=2,20$  Гц), 8,46 (1H, с), 8,16 (2 H, с), 7,92 (1H, д,  $J=8,82$  Гц), 7,31 (2 H, уш. с), 6,74 (1H, д,  $J=8,38$  Гц). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  517,9.

Пример 193.

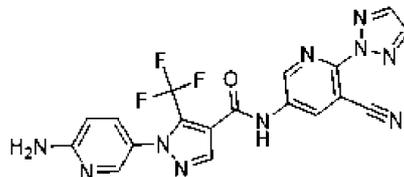
1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 193



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,29 (с, 3H), 6,68 (с, 2H), 6,77 (дд,  $J=8,05, 2,54$  Гц, 1H), 7,55-7,62 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 8,12 (с, 2H), 8,27 (с, 1H), 10,26 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[\text{M}+1]^+$  481,1.

Пример 194.

1-(6-Аминопиридин-3-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пирозол-4-карбоксамид, соединение 194

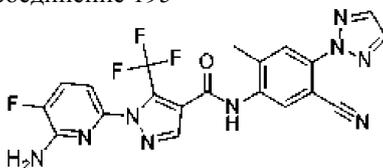


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 6,79-6,90 (м, 1H), 7,83 (уш. д,  $J=9,26$  Гц, 1H), 8,25 (уш. с, 1H),

8,28 (с, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,85 (д, J=2,65 Гц, 1H), 9,08 (д, J=2,43 Гц, 1H), 11,34 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[M+1]^+$  441,0.

Пример 195.

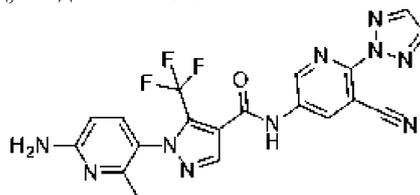
1-(6-Амино-5-фторпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 195



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,42 (с, 3H), 6,68 (уш. с, 2H), 6,78 (дд, J=8,05, 2,54 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=10,58, 8,16 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 8,28 (с, 1H), 10,35 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[M+1]^+$  471,9.

Пример 196.

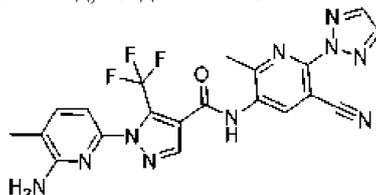
1-(6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)-N-(5-циано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 196



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  ч./млн 9,04 (уш. с, 1H), 8,87 (уш. с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,55 (уш. д, J=9,04 Гц, 1H), 6,65 (уш. д, J=8,60 Гц, 1H), 2,09 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[M+1]^+$  455,0.

Пример 197.

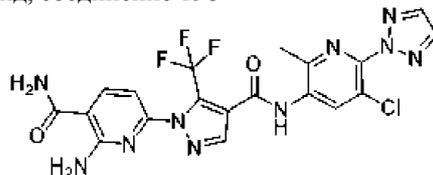
1-(6-Амино-5-метилпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 197



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,10 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 6,12 (уш. с, 2H), 6,72 (д, J=7,28 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,50 Гц, 1H), 8,29 (с, 3H), 8,65 (с, 1H), 10,56 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[M+1]^+$  469,0.

Пример 198.

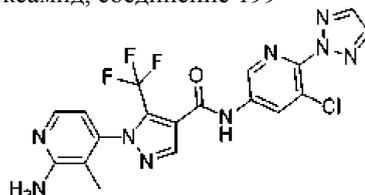
2-Амино-6-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)никотинамид, соединение 198



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 2,51-2,52 (м, 3H), 6,92 (д, J=7,94 Гц, 1H), 7,49 (уш. с, 3H), 8,07 (уш. с, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,19 (д, J=8,16 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 10,59 (с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[M+1]^+$  506,9.

Пример 199.

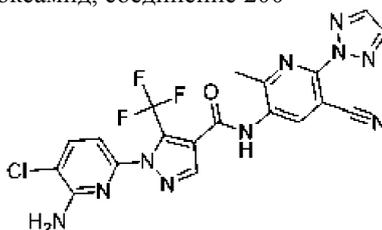
1-(2-Амино-3-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 199



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ч./млн 1,70 (с, 3H), 6,31 (с, 2H), 6,61 (д, J=5,29 Гц, 1H), 7,98 (д, J=5,29 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,65 (д, J=2,43 Гц, 1H), 8,82 (д, J=2,20 Гц, 1H), 11,20 (уш. с, 1H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z):  $[M+1]^+$  463,9.

Пример 200.

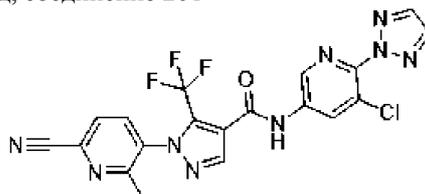
1-(6-Амино-5-хлорпиридин-2-ил)-N-(5-циано-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 200



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 10,62 (уш. с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 7,87 (д, J=8,16 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,16 Гц, 1H), 6,79 (с, 2H), 2,64 (с, 3H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 488,9.

Пример 201.

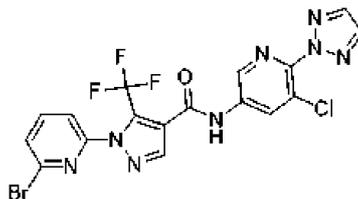
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-циано-2-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 201



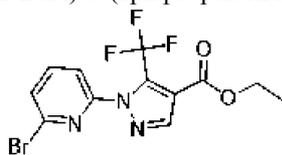
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ч./млн 2,27 (3H, с), 8,16 (2 H, с), 8,19 (1H, д, J=8,07 Гц), 8,36 (1H, д, J=8,07 Гц), 8,56 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=1,96 Гц), 8,80 (1H, д, J=2,20 Гц), 11,21 (1H, уш. с). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+1]<sup>+</sup> 474,1.

Пример 202.

1-(6-Бромпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 202



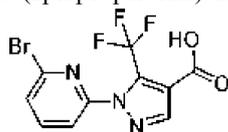
А. Этил 1-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат, соединение 202а



, соединение 202а

Раствор 2-бром-6-гидразинопиридина (10 г, 53 ммоль) и этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (16,6 г, 69 ммоль) в этаноле (150 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (соотношение петролейный эфир/этилацетат от 80/20 до 50/50). Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (21,6 г, 100%).

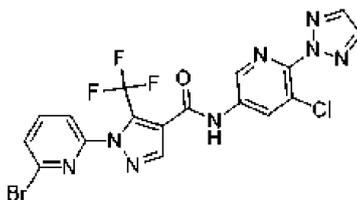
В. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота, соединение 202b



, соединение 202b

Этил 1-(6-бромпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (10 г, 27,5 ммоль) и этанол (20 мл) перемешивали при комнатной температуре. Медленно добавляли раствор NaOH (3,3 г, 82,5 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и доводили до pH 3 с помощью HCl 1N. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали водой, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9,1 г, 98,5%).

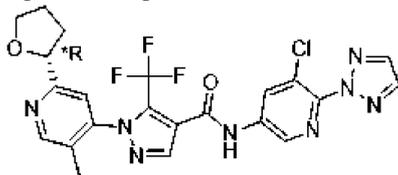
С. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, соединение 202



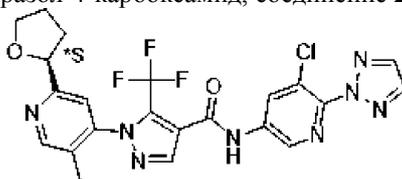
1-(6-Бромпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (0,92 г, 2,75 ммоль), 5-хлор-6-(триазол-2-ил)пиридин-3-амин (0,65 г, 3,3 ммоль) и пиридин (1,2 г, 13,75 ммоль) в ДХМ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре. К смеси добавляли по каплям  $\text{POCl}_3$  (1 г, 8,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно вливали в раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой, сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм,  $50 \times 150$  мм, подвижная фаза: 0,25% раствор  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в воде,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Чистые фракции собирали, выпаривали и остаток перемешивали в диизопропиловом эфире, собирали фильтрацией и сушили с получением указанного в заголовке соединения (443 мг, 31,5%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{BrClF}_3\text{N}_8\text{O}$  - 512, полученное  $m/z$  - 515  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 7,61-7,67 (м, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,77-7,84 (м, 1H), 7,93 (с, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,48 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,69 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H).

Пример 203.

(\*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метил-2-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 203



(\*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метил-2-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 204

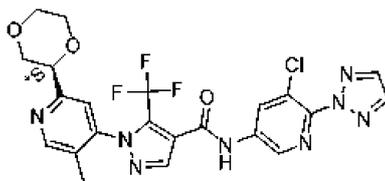


Смесь ТГФ (1422 мг, 20 ммоль),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл), воды (5 мл), 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метилпиридин 1-оксида (448 мг, 1 ммоль), ТФУ (0,076 мл, 1 ммоль) и персульфата аммония (1140 мг, 5 ммоль) взвешивали во флакон на 20 мл. Затем добавляли  $(\text{IR}[\text{DF}(\text{CF}_3)\text{PPY}]_2(\text{DTBPY}))\text{PF}_6$  (56 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин и герметично закрывали. Реакционную смесь перемешивали при облучении синим светодиодом при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с использованием ДХМ. Объединенные органические слои сушили с помощью  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха. Очистку проводили с помощью препаративной СФХ (неподвижная фаза: Chiralcel Diacel OJ  $20 \times 250$  мм, подвижная фаза:  $\text{CO}_2$ ,  $\text{EtOH}+0,4$   $i\text{PrNH}_2$ ) с получением соединения 203 (53 мг, 10,2%): ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$ -518,1, полученное  $m/z$  - 519  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 1,90-2,12 (м, 6H), 2,47 (тд,  $J=6,8$ , 4,3 Гц, 1H), 3,94-4,01 (м, 1H), 4,03-4,11 (м, 1H), 5,08 (дд,  $J=7,3$ , 6,1 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,49 (уш. с, 1H), 8,53 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,73 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H) и соединения 204 (54 мг, 10,4%): ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2$ -518,1, полученное  $m/z$  - 519  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 1,91-2,06 (м, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,43-2,52 (м, 1H), 3,93-4,01 (м, 1H), 4,03-4,10 (м, 1H), 5,08 (дд,  $J=7,3$ , 5,7 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,48-8,51 (м, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,73 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H).

Следуя процедуре, описанной в примере 203 выше, выбирая и заменяя соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки и корректируя значения температуры реакции, времени и другие переменные или параметры по мере необходимости или желания, что должно быть доступно для понимания специалистам в данной области техники, получали следующие соединения (205-206).

Пример 204.

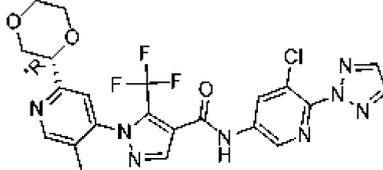
(\*S)-1-(2-(1,4-диоксан-2-ил)-5-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 205



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}ClF_3N_8O_3$ -534,1, полученное  $m/z$  -535  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 2,10 (с, 3H), 3,48 (дд,  $J=11,6$ , 10,0 Гц, 1H), 3,64-3,76 (м, 1H), 3,78-3,86 (м, 1H), 3,90-3,99 (м, 2H), 4,22 (дд,  $J=11,4$ , 2,8 Гц, 1H), 4,80 (дд,  $J=10,0$ , 2,6 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,48-8,56 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,73 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H).

Пример 205.

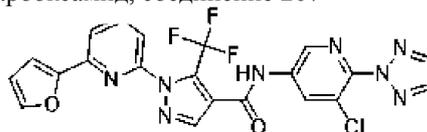
(\*R)-1-(2-(1,4-диоксан-2-ил)-5-метилпиридин-4-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 206



ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}ClF_3N_8O_3$ -534,1, полученное  $m/z$  -535  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 2,10 (с, 3H), 3,48 (дд,  $J=11,4$ , 10,2 Гц, 1H), 3,66-3,75 (м, 1H), 3,78-3,86 (м, 1H), 3,91-3,99 (м, 2H), 4,22 (дд,  $J=11,4$ , 2,8 Гц, 1H), 4,80 (дд,  $J=9,8$ , 2,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,46-8,53 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,73 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H).

Пример 206.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(фуран-2-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 207

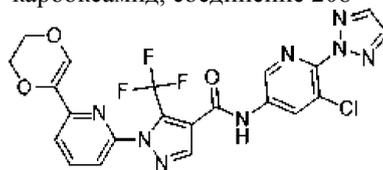


1-(6-Бромпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (103 мг, 0,2 ммоль), пинаколовый эфир 2-фуранбороновой кислоты (58 мг, 0,3 ммоль) и  $K_3PO_4$  (85 мг, 0,4 ммоль) суспендировали в диоксане (20 мл) и воде (3 мл). Добавляли  $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$  (16,5 мг, 0,02 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Раствор выливали в 20 мл воды. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (3x) и органический слой промывали водой (10 мл), сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50x150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор  $NH_4HCO_3$  в воде,  $CH_3CN$ ). Вторую очистку проводили с помощью препаративной СФХ (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20x250 мм, подвижная фаза:  $CO_2$ ,  $EtOH+0,4 iPrNH_2$ ) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 52%).

ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ -500, полученное  $m/z$  -501,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 6,55-6,60 (м, 1H), 7,12-7,17 (м, 1H), 7,56 (дд,  $J=1,6$ , 0,8 Гц, 1H), 7,61 (дд,  $J=8,1$ , 0,8 Гц, 1H), 7,79 (дд,  $J=7,7$ , 0,8 Гц, 1H), 7,91-7,99 (м, 3H), 8,04 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,48 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,72 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H).

Пример 207.

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-(5,6-дигидро-1,4-диоксин-2-ил)пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, соединение 208



1-(6-Бромпиридин-2-ил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (103 мг, 0,2 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1,4-диоксин (63,5 мг, 0,3 ммоль) и  $K_3PO_4$  (85 мг, 0,4 ммоль) суспендировали в диоксане (20 мл) и воде (3 мл). Добавляли  $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$  (16,5 мг, 0,02 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Раствор выливали в 20 мл воды. Смесь экстрагировали с использованием этилацетата (3x) и органический слой промывали водой (10 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали, а фильтрат концентрировали до суха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50x150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор  $NH_4HCO_3$  в воде,  $CH_3CN$ ) с получением указанного в заголовке соединения (52 мг, 50%). ЖХМС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{14}ClF_3N_8O_3$ -

518,1, полученное  $m/z$  -519,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ч./млн 4,18-4,23 (м, 2H), 4,25-4,32 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,48 (дд, J=10,8, 7,9 Гц, 2H), 7,85 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,92 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,0 Гц, 1H).

Биологические примеры.

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

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

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

Анализы *in vitro*.

Биологический пример 1.

Биохимический анализ протеазной активности MALT1.

Протеазную активность MALT1 оценивали в анализе *in vitro* с использованием тетрапептида в 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, 0,6М цитрата, 1 мМ DTT, 1 мМ EDTA, 0,05% BSA и 1,5% DMSO. Исследуемые соединения наносили по 50 нл в 100% DMSO в лунку черного планшета 384-Proxiplate (Perkin Elmer). Концентрации исследуемых соединений варьировали от 30 мкМ до 0,5 нМ с использованием 11 шагов разведения (1:3). Фоновый сигнал измеряли в контрольных лунках, содержащих буфер для анализа без фермента, которые служили контролем минимального сигнала (МС). Значения контролей максимального сигнала (НС) получали с использованием реакции с ферментом, но без добавления соединения. Соединения предварительно инкубировали с ферментом MALT1 в течение 50 мин при КТ. Далее добавляли субстрат и измеряли флуоресценцию на флуоресцентном сканере Lab-systems fluoroskan при длине волны возбуждения 355 нм и длине волны испускания 460 нм, что соответствовало временной точке 0. Реакционную смесь далее инкубировали в течение 4 ч при КТ и измеряли флуоресценцию. Для вычисления  $IC_{50}$  значение во временной точке 0 вычитали из значения во временной точке 4 ч для учета поправки на возможную автофлуоресценцию соединений. Ферментативная реакция за инкубационный период 4 ч была линейной. За счет характеристики субстрата Ac-LRSR-AMC определяли значение константы Михаэлиса  $K_m$  200 мкМ.

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

$LC$ =медиана значений контроля минимального сигнала

= контроль минимального сигнала: Реакция без фермента

$HC$ =медиана значений контроля максимального сигнала

= контроль максимального сигнала: Реакция с ферментом

$\%Эффект = 100 - [(образец - LC) / (HC - LC) \times 100]$

$\%Контроль = (образец/HC) \times 100$

$\%Контрольмин = (образец - LC) / (HC - LC) \times 100$

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

Расчет IC<sub>50</sub>:

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

Где у=расчетный ответ

UB=верхняя граница

LB=нижняя граница

h=Хилл

Использовано в "Lexis Dose Response Curve Fitting", версия 1.0. Полученные в результате данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Соед.	Активность MALT1_Biochemical (Ac-LRSR-амс) IC50 (мкМ)	Соед.	Активность MALT1_Biochemical (Ac-LRSR-амс) IC50 (мкМ)
1	0,117	105	0,537
2	0,132	106	0,251
3	0,282	107	0,141
4	0,282	108	0,776
5	0,295	109	0,427
6	0,832	110	0,123
7	0,912	111	0,112
8	1,230	112	0,457
9	2,570	113	0,158
10	4,365	114	1,000
11	4,571	115	0,363
12	1,349	116	0,117
13	1,698	117	0,288
14	0,148	118	2,951
15	3,467	119	0,209
16	1,698	120	0,126
17	2,089	121	1,175
18	0,151	122	1,318

## 046082

<b>19</b>	0,132	<b>123</b>	0,794
<b>20</b>	0,562	<b>124</b>	1,202
<b>21</b>	1,122	<b>125</b>	1,905
<b>22</b>	0,724	<b>126</b>	0,038
<b>23</b>	0,933	<b>127</b>	0,372
<b>24</b>	2,089	<b>128</b>	0,229
<b>25</b>	2,951	<b>129</b>	2,399
<b>26</b>	7,079	<b>130</b>	0,234
<b>27</b>	0,851	<b>131</b>	0,776
<b>28</b>	2,455	<b>132</b>	0,191
<b>29</b>	0,151	<b>133</b>	0,155
<b>30</b>	0,708	<b>134</b>	0,263
<b>31</b>	6,607	<b>135</b>	0,525
<b>32</b>	0,589	<b>136</b>	0,759
<b>33</b>	0,513	<b>137</b>	0,151
<b>34</b>	0,145	<b>138</b>	5,495
<b>35</b>	2,239	<b>139</b>	0,026
<b>36</b>	0,214	<b>140</b>	0,058
<b>37</b>	0,063	<b>141</b>	0,100
<b>38</b>	0,324	<b>142</b>	0,022
<b>39</b>	0,457	<b>143</b>	0,110
<b>40</b>	1,905	<b>144</b>	0,035
<b>41</b>	2,042	<b>145</b>	0,032
<b>42</b>	0,182	<b>146</b>	0,107
<b>43</b>	0,170	<b>147</b>	0,069
<b>44</b>	0,389	<b>148</b>	0,039
<b>45</b>	0,087	<b>149</b>	0,085
<b>46</b>	0,479	<b>150</b>	0,100
<b>47</b>	0,537	<b>151</b>	2,399
<b>48</b>	0,204	<b>152</b>	0,832
<b>49</b>	0,148	<b>153</b>	4,898
<b>50</b>	0,054	<b>154</b>	0,955
<b>51</b>	0,054	<b>155</b>	0,257
<b>52</b>	0,055	<b>156</b>	1,288

## 046082

<b>53</b>	0,074	<b>157</b>	8,128
<b>54</b>	0,089	<b>158</b>	0,209
<b>55</b>	0,062	<b>159</b>	3,162
<b>56</b>	0,078	<b>160</b>	0,288
<b>57</b>	0,107	<b>161</b>	0,741
<b>58</b>	0,145	<b>162</b>	0,302
<b>59</b>	0,041	<b>163</b>	0,794
<b>60</b>	0,071	<b>164</b>	1,413
<b>61</b>	0,078	<b>165</b>	2,291
<b>62</b>	0,045	<b>166</b>	0,050
<b>63</b>	0,024	<b>167</b>	0,069
<b>64</b>	0,054	<b>168</b>	0,074
<b>65</b>	5,754	<b>169</b>	0,091
<b>66</b>	3,981	<b>170</b>	0,102
<b>67</b>	0,525	<b>171</b>	0,145
<b>68</b>	0,427	<b>172</b>	0,151
<b>69</b>	0,257	<b>173</b>	0,151
<b>70</b>	0,204	<b>174</b>	0,170
<b>71</b>	0,832	<b>175</b>	0,141
<b>72</b>	0,603	<b>176</b>	0,170
<b>73</b>	0,234	<b>177</b>	0,195
<b>74</b>	2,884	<b>178</b>	0,200
<b>75</b>	1,072	<b>179</b>	0,204
<b>76</b>	0,676	<b>180</b>	0,219
<b>77</b>	0,891	<b>181</b>	0,234
<b>78</b>	0,646	<b>182</b>	0,234
<b>79</b>	0,380	<b>183</b>	0,282
<b>80</b>	0,209	<b>184</b>	0,331
<b>81</b>	0,162	<b>185</b>	0,331
<b>82</b>	0,162	<b>186</b>	0,339
<b>83</b>	0,129	<b>187</b>	0,380
<b>84</b>	0,309	<b>188</b>	0,380
<b>85</b>	2,630	<b>189</b>	0,437
<b>86</b>	1,549	<b>190</b>	0,447

87	0,724	191	0,724
88	0,794	192	1,122
89	0,646	193	1,175
90	0,575	194	1,175
91	0,513	195	1,202
92	0,501	196	1,318
93	0,457	197	2,512
94	0,447	198	3,715
95	0,316	199	0,174
96	0,316	200	0,275
97	0,263	201	0,138
98	0,263	202	0,741
99	0,170	203	0,158
100	0,170	204	0,525
101	0,151	205	1,905
102	0,151	206	2,042
103	0,148	207	5,623
104	0,245	208	5,129

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 ( $2 \times 10^5$  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 JAMPI 1640 и инкубировали с клетками Jurkat в течение 30 мин при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>. В каждую лунку добавляли по 20 мкл разведенного раствора РМА/Иопомусин (81 нМ/1,3 мкМ, соответственно, ebioscience, кат. № 00-4970-93) в полной среде JAMPI 1640. После инкубации при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> 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 табл. 3.

Биологический пример 3.

Анализ человеческого IL6/IL10 методом Mesoscale.

Сигнализация NFκB регулирует секрецию нескольких цитокинов, включая IL6 и IL10. Секрецию цитокинов IL6 и IL10 клетками TMD8 или OCI-LY3 ABC-DLBCL измеряли с использованием анализа Mesoscale. Ингибирование сигнализации NFκB при помощи ингибиторов MALT1 или BTK приводит к уменьшению секреции IL6/10.

Клетки TMD8 или OCI-LY3 выращивали в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 1 мМ пирувата натрия (Invitrogen), 2 мМ L-глутамин (Sigma Aldrich) и 1% PenStrep (Sigma Aldrich). Количество пассажей клеток не должно превышать 30. Концентрацию клеток при культивировании следует поддерживать на уровне 0,5-2,5 миллионов в мл, и к ним нужно каждые 2-3 дня добавлять 50 мкм свежего бета-меркаптоэтанола. При анализе Mesoscale бета-меркаптоэтанола не использовали.

Для анализа Mesoscale сеяли по 100000 клеток TMD8 или OCI-LY3 в лунку черных 96-луночных планшетов с прозрачным дном (Corning #3904), и исследуемые соединения добавляли в 9 последовательных разведениях (1 : 2) в диапазоне от 15 мкм до 58,6 нМ (итоговая концентрация DMSO - 0,3%). Для определения максимального сигнала (контроль максимального сигнала (HC)) использовали контрольные лунки с DMSO. Обработка ингибитором BTK RN486 в диапазоне доз от 30 нМ до 131 пМ (9 разведений 1 : 2) служила положительным контролем ингибирования пути NFκB, и ее применяли для определения

максимального ингибирования (контроль минимального сигнала (LC)). Соединения и клетки инкубировали в течение 24 ч при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> (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 2× Read Buffer T и считывали визуализирующим устройством SECTOR. Полученные в результате данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Соед.	Анализ	Анализ	Анализ	Анализ
	человеческого IL10 методом Mesoscale	человеческого IL6 методом Mesoscale	человеческого IL6 методом Mesoscale	человеческого IL10 методом Mesoscale
	(OCI-LY3)	(OCI-LY3)	(TMD-8)	(TMD-8)
1	0,058	0,083	0,079	0,085
2			0,148	0,065
3				0,832
4				0,933
5			0,263	0,741
7			0,407	0,417
14			0,316	0,282
18				0,115
19				0,117
20				1,000
21			0,912	1,259
22			0,437	0,724
23			0,891	1,072
27			1,202	1,380
29			0,135	0,132
32			1,122	0,646
34			0,407	0,631
36			1,549	1,148
37	0,063	0,095		
43			4,786	2,239
44			0,490	1,230
45			0,162	0,339
48			1,622	0,513
49			0,145	0,151
50				
51	0,071	0,098		
52	0,056	0,120		
53	0,145	0,166	0,089	0,209
56	0,363	0,389		
57	0,117	0,162		
58	0,195	0,407		
59			0,035	0,048

## 046082

60	0,151	0,178		
62	0,427	0,380		
63	0,049	0,069		
68			5,495	7,079
69			2,291	3,236
70			4,467	3,548
73	0,110	0,138		
81	0,138	0,138		
97	0,095	0,151		
98	0,166	0,191		
99	0,174	0,148		
100	0,093	0,129		
101	0,120	0,166		
102	0,158	0,158		
103	0,141	0,129		
106			2,291	2,042
107	0,112	0,158		
111	0,063	0,071		
113	0,324	0,372		
116	0,105	0,107		
119	0,148	0,282		
120	0,794	0,741	1,096	1,349
126	0,068	0,076		
128			1,023	2,239
130			0,437	0,245
132			0,550	1,349
137	0,100	0,123		
139	0,076	0,074		
140	0,123	0,132		
141	0,407	0,427		
142	0,355	0,676		
143	0,617	1,047		
144	0,026	0,046		
145	0,018	0,017		

146	0,158	0,195		
147	0,040	0,052		
148	0,263	0,398		
149	0,155	0,166		
150	0,204	0,269		
158	0,302	0,275		
160	0,457	0,646		
162	0,182	0,251		
166	0,078	0,066		
167	0,041	0,054		
168	0,046	0,078		
169	0,076	0,105		
170	0,380	0,417		
171	0,076	0,098		
172	0,178	0,200		
173	0,095	0,129		
174	0,083			
175	0,229	0,331		
176	0,813	0,813		
177	2,754	7,413		
179	0,324	0,676		
180	0,170	0,257		
181	0,240	0,363		
182	0,389	0,490		
183	0,195	0,269		
185	0,355	0,490		
193	0,741	0,871		
195	1,862	5,370		
200	0,245	0,794		

Биологический пример 4.

Анализы пролиферации.

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

Клетки OCI-Ly3 выращивали в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 2 mM L-глутамин (Sigma Aldrich) и 1% PenStrep (Sigma Aldrich). Клетки TMD8 выращивали в среде RPMI-1640 (Sigma Aldrich) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 1 mM пирувата натрия (Invitrogen), 2 mM L-глутамин (Sigma Aldrich) и 1% PenStrep (Sigma Aldrich). Концентрацию клеток при культивировании следует поддерживать на уровне 0,5-2,5 миллионов в мл, и к ним нужно каждые 2-3 дня добавлять 50 мкм свежего бета-меркаптоэтанола. При анализе пролиферации бета-меркаптоэтанол не использовали. Клетки OCI-Ly7 выращивали в среде IMDM (ThermoFisher) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone), 2 mM L-глутамин (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина. Количество пассажей клеток не должно превышать 30.

Для оценивания антипролиферативных эффектов наносили по 400 нл исследуемых соединений в лунку 96-луночных планшетов (Costar, кат. № 3904). Сеяли по 10 000 клеток TMD8, 10000 клеток OCI-Ly3 или 2000 клеток OCI-Ly7 в 100 мкл среды в лунку и инкубировали в течение 4 дней при 37°C и 5%

CO<sub>2</sub>. Количество клеток для посева выбирали на основе кривых роста для обеспечения линейного роста клеток. После 4 дней инкубации в каждую лунку добавляли по 50 мкл реагента CellTiterGLO (Promega) и измеряли люминесценцию прибором Envision после 10 мин инкубации при комнатной температуре.

Значения IC<sub>50</sub> вычисляли с использованием следующей формулы (*Z* первоначально 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 строили методом наименьшей суммы квадратов для графика зависимости величины %Контроль от концентрации соединения. Отсюда можно получить значение IC<sub>50</sub> (концентрация ингибитора, вызывающая 50% цитотоксичность). Кроме того, получали оценку наклона графика в виде коэффициента Хилла.

Полученные в результате данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Соед.	Антипролиферативный эффект: OCl-LY-3 IC50 (мкМ)
1	1,349
2	0,741
3	2,455
4	1,047
5	0,380
7	1,549
14	2,138
18	6,457
19	7,943
20	12,589
21	0,741
22	0,490
23	0,479
27	3,890
29	1,230
32	0,575
34	0,457
36	4,266
43	6,310
44	10,965
45	4,786
48	3,631
49	0,437
50	1,072
51	0,851
52	2,399
53	1,862
54	1,622
55	3,388
56	5,012
57	1,202
58	7,244

59	0,468
60	0,741
61	1,862
62	0,912
63	2,512
64	1,549
68	7,079
69	2,089
70	6,607
81	1,259
82	3,388
83	2,239
98	0,437
99	0,324
100	0,269
101	0,479
103	0,275
106	2,884
111	1,820
112	0,724
117	0,407
129	1,413
131	19,055
132	1,096
133	5,495
160	0,490

Биологический пример 5.

Исследование эффективности в отношении опухолей.

Опухолевые клетки OCI-Ly3 (DSMZ, кат. № ACC 761) человеческой диффузной В-крупноклеточной лимфомы можно культивировать *in vitro* в среде RPMI с добавлением инактивированной нагреванием эмбриональной бычьей сыворотки (10% об./об.) и 2 мМ L-глутамин 200 мМ при 37°C в воздушной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. 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<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ) подкожно можно прививать клетки OCI-Ly3 (10×10<sup>6</sup> 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 мм<sup>3</sup>, и в это время мышам 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 опухоли и массу тела.

Конечными точками исследований являются ингибирование роста опухоли, максимальная опухолевая нагрузка (размер индивидуальной опухоли, равный 10 мас.% тела) и потеря массы тела больше 20% от массы тела в момент начала лечения. Процентное изменение массы тела можно вычислять по формуле

$$\text{Изменение массы тела} = [(C-I)/I]*100,$$

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<sup>3</sup> с использованием формулы:

$$V=0,5 a \times b^2,$$

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<sup>3</sup>). 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, выбранное из группы, состоящей из  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 1-(4-хлор-2-метилфенил)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-фенил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторпиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиразин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиримидин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-цианопиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(5-цианопиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-цианофенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-фторфенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(3-цианофенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;  
 N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(4-метилпиридин-2-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамида;













2. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность MALT1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и по меньшей мере один из: фармацевтически приемлемого носителя, фармацевтически приемлемого эксципиента и фармацевтически приемлемого разбавителя.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, представленная в твердой дозированной форме для перорального введения.

4. Фармацевтическая композиция по п.2, представленная в форме сиропа, эликсира или суспензии.

