УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127920** (13) **C2**

(51) МПК (2024.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

UA 127920 C2

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2019 08268**

(22) Дата подання заявки: **20.12.2017**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **15.02.2024**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/437,384**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **21.12.2016**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **25.10.2019, Бюл.№ 20**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **14.02.2024, Бюл.№ 7**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT: **PCT/US2017/067516, 20.12.2017**

(72) Винахідник(и):
Лу Тяньбао (US),
Еллісон Бретт Дуглас (US),
Барбей Джозеф Кент (US),
Коннолл Пітер Дж. (US),
Каммінгс Максвелл Девід (US),
Ділс Гастон (BE),
Едвардс Джеймс Патрік (US),
Кройттер Кевін Д. (US),
Філіппар Ульріке (BE),
Чень Фан (US),
Тюрінг Йоханнес Вільхельмус Йохн Фітцжеральд (BE),
Ву Тонгфей (BE),
Бертело Дідьє Жан Клод (FR)

(73) Володілець (володільці):
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

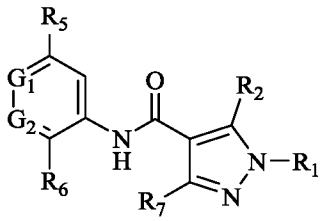
(74) Представник:
Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2015/181747 A1, 03.12.2015
WO 2004/098518 A2, 18.11.2004

(54) ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ MALT1

(57) Реферат:

Описані сполуки, композиції й способи для лікування захворювань, синдромів, станів і розладів, на які впливає модуляція MALT1. Такі сполуки представлені формулою (I):



, (I)

де R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_5, G_1 і G_2 визначені в цьому документі.

ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ В ЯКОСТІ ІНГІБІТОРІВ MALT1

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заявка заявляє про встановлення пріоритету за попередньою заявкою на патент США № 62/437,384, поданою 21 грудня 2016 року, яку в повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВИНАХІД

Цей винахід стосується нових сполук, які є інгібіторами MALT1 (білок 1 транслокації лімфоми лімфоїдної тканини слизових оболонок). Ці сполуки можуть бути корисними для лікування захворювання, синдрому, стану або розладу, зокрема захворювання, синдрому, стану або розладу, пов'язаного з MALT1, яке включає, серед іншого, рак й імунологічні захворювання. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які включають одну або більше таких сполук, способів отримання таких сполук і композицій, і застосування таких сполук або фармацевтичних композицій для лікування раку й аутоімуннологічних захворювань, синдромів, розладів або станів, пов'язаних з інгібіторами MALT1.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

MALT1 (білок 1 транслокації лімфоми лімфоїдної тканини слизових оболонок) є ключовим медіатором класичного сигнального шляху $NF_κB$. MALT1 є єдиною людською паракаспазою й передає сигнали від рецептора В-клітин (BCR) і рецептора Т-клітин (TCR). MALT1 є активною субодиницею комплексу CBM, який утворюється при активації рецептора. Комплекс CBM складається з декількох субодиниць трьох білків: CARD11 (член 11 родини домену активації каспази), BCL10 (В-клітинний ХЛЛ/лімфома 10) і MALT1. MALT1 впливає на передачу сигналів $NF_κB$ за допомогою двох механізмів: по-перше, MALT1 функціонує в якості підтримуючого білка й рекрутує сигнальні білки $NF_κB$, такі як TRAF6, TAB-TAK1 або NEMO-IKKα/β; і, по-друге, MALT1, як цістеїнова протеаза, розщеплює й тим самим дезактивує негативні регулятори передачі сигналів $NF_κB$, такі як RelB, A20 або CYLD. Найголовнішою кінцевою точкою активності MALT1 є ядерна транслокація комплексу фактору транскрипції $NF_κB$ й активація передачі сигналів $NF_κB$ (Jaworski et al., Cell Mol Life Science 2016. 73, 459–473).

Конститутивна активація передачі сигналів $NF_κB$ є відмінною рисою АВК-ДВВКЛ (дифузної В-великоклітинної лімфоми активованого В-клітинного підтипу), більш агресивної форми ДВВКЛ. ДВВКЛ є найбільш поширеною формою неходжкінської лімфоми (НХЛ), на яку припадає приблизно 25 % випадків лімфоми, в той час як АВК-ДВВКЛ становить приблизно 40 % від ДВВКЛ. Активація шляху $NF_κB$ обумовлена мутаціями сигнальних компонентів, таких як CD79A/B, CARD11, MYD88 або A20, у пацієнтів з АВК-ДВВКЛ (Staudt, Cold Spring Harb Perspect Biol 2010, 2; Lim et al, Immunol Rev 2012, 246, 359–378).

Використання інгібіторів BTK, наприклад ібрутинібу, забезпечує клінічне підтвердження концепції, що інгібування передачі сигналів $NF_κB$ при АВК-ДВВКЛ є ефективним. MALT1 знаходиться нижче BTK в сигнальному шляху $NF_κB$, і інгібітор MALT1 може бути націлений на пацієнтів з АВК-ДВВКЛ, які не відповідають на терапію ібрутинібом, в основному на пацієнтів з мутаціями CARD11, а також на пацієнтів, які набули стійкість до ібрутинібу.

Низькомолекулярні "інструментальні" сполуки-інгібітори протеази MALT1 продемонстрували ефективність у доклінічних моделях АВК-ДВВКЛ (Fontan et al., Cancer Cell 2012, 22, 812–824; Nagel et al., Cancer Cell 2012, 22, 825–837). Цікаво, що були описані ковалентний каталітичний сайт й алостеричні інгібітори функції протеази MALT1, що дозволяє припустити, що інгібітори цієї протеази можуть бути корисні в якості фармацевтичних агентів (Demeyer et al., Trends Mol Med 2016, 22, 135–150).

Хромосомна транслокація, що створює гібридний онкобілок API2-MALT1, є найбільш поширеною мутацією, ідентифікованою при лімфомі MALT (лімфоїдної тканини слизових оболонок). API2-MALT1 є потужним активатором шляху $NF_κB$ (Rosebeck et al., World J Biol Chem 2016, 7, 128–137). API2-MALT1 імітує ліганд-пов'язаний рецептор TNF, сприяє TRAF2-залежному убіквітинуванню RIP1, що діє як каркас для активації канонічної передачі сигналів $NF_κB$. Крім того, було показано, що API2-MALT1 розщеплює й генерує стабільний конститутивно активний фрагмент $NF_κB$-індукуючої кінази (NIK), тим самим активуючи неканонічний шлях $NF_κB$ (Rosebeck et al., Science, 2011, 331, 468–472).

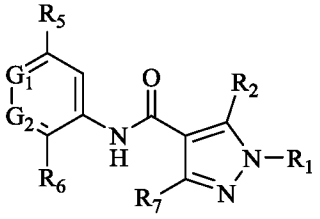
На додаток до лімфом, MALT1, як було показано, грає важливу роль у вродженому й набутому імунітеті (Jaworski M, et al., Cell Mol Life Sci. 2016). Інгібітор протеази MALT1 може послаблювати виникнення захворювання й прогресування експериментального алергічного енцефаломієліту в мишей, мишачої моделі розсіяного склерозу (Mc Guire et al., J. Neuroinflammation 2014, 11, 124). Миші, які експресують каталітично неактивний мутант MALT1, показали втрату В-клітин маргінальної зони й В1-В-клітин і загальний імунодефіцит, що характеризується зниженням активації та проліферації Т- і В-клітин. Однак у таких мишей також

розвинулося спонтанне мультіорган аутоімунне запалення в віці від 9 до 10 тижнів. До сьогодні недостатньо вивчено, чому миші з нокіном функціонально неактивної протеази MALT1 втрачають толерантність, у той час як у звичайних нокаут-мишей по MALT1 мишей цього не відбувається. Одна з гіпотез припускає, що незбалансований імунний гомеостаз у мишей з нокіном функціонально неактивної протеази MALT1 може бути викликаний неповним дефіцитом Т- і В-клітин та серйозним дефіцитом імунорегуляторних клітин (Jaworski et al., EMBO J. 2014; Gewies et al., Cell Reports 2014; Bornancin et al., J. Immunology 2015; Yu et al., PLOS One 2015). Схожим чином дефіцит MALT у людей був пов'язаний з комбінованим імунодефіцитним розладом (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). З огляду на відмінність між генетичною мутацією й фармакологічним інгібуванням, фенотип мишей з нокіном функціонально неактивної протеази MALT1 може не збігатися з фенотипом пацієнтів, яких лікували інгібіторами протеази MALT1. Скорочення імуносупресивних Т-клітин за рахунок інгібування протеази MALT1 може бути корисним для хворих на рак, потенційно підвищуючи протипухлинний імунітет.

Таким чином, інгібітори MALT1 цього винаходу можуть забезпечувати терапевтичну користь пацієнтам, що страждають на рак й/або імунологічні захворювання.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Цей винахід стосується сполук формули (I):



,Формула (I)

де

R_1 вибирають з групи, що складається з

i) нафталін-1-ілу, необов'язково заміщеного фтор- або аміно-замісником;

і

ii) гетероарилу з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з-поміж дейтерію, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трифторметилу, циклопропілу, метоксиметилу, дифторметилу, 1,1-дифторетилу, гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, 1-етоксіетилу, гідрокси, метокси, етокси, фтор, хлор, бром, метилтіо, ціано, аміно, метиламіно, диметиламіно, 4-оксотетрагідрофуран-2-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілу, 1,4-діоксанілу, амінокарбонілу, метилкарбонілу, метиламінокарбонілу, оксо, 1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-2-ілу, N-(метил)формамідометилу, тетрагідрофуран-2-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу;

R_2 вибирають з групи, що складається з C_{1-4}алкілу, 1-метоксі-етилу, дифторметилу, фтору, хлору, брому, ціано й трифторметилу;

G_1 являє собою N або $C(R_4)$;

G_2 являє собою N або $C(R_3)$; таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;

R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано, C_{1-4}алкілу, фтору, хлору, брому, метилкарбонілу, метилтіо, метилсульфінілу й метансульфонілу; або де G_1 являє собою N, R_3 додатково вибраний з-поміж C_{1-4}алкоксикарбонілу;

R_4 вибирають з групи, що складається з

i) водню, де G_2 являє собою N;

ii) C_{1-4}алкокси;

iii) ціано;

iv) циклопропокси;

v) гетероарилу, який вибирають з групи, що складається з триазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, піролілу, тіазолілу, тетразолілу, оксадіазолілу, імідазолілу, 2-амінопіримідин-4-ілу, 2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-2-ілу, 2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-2-ілу, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілу, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-1-ілу, де гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, C_{1-4}алкілу, карбокси, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, гідроксиметил, амінометил,

(диметиламіно)метил, аміно, метоксиметил, трифторметил, аміно(C_{2-4}алкіл)аміно або ціано;

vi) 1-метил-піперидин-4-ілокси;

vii) 4-метил-піперазин-1-ілкарбонілу;

viii) (4-амінобутил)амінокарбонілу;

ix) (4-аміно)бутокси;

x) 4-(4-амінобутил)-піперазин-1-ілкарбонілу;

xi) метоксикарбонілу;

xii) 5-хлор-6-(метоксикарбоніл)піридин-3-іламінокарбонілу;

xiii) 1,1-діоксо-ізотіазолідин-2-ілу;

xiv) 3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-ілу;

xv) 2-оксопіролідин-1-ілу;

xvi) (E)-(4-амінобутил-1-ен-1-іл-амінокарбонілу;

xvii) дифторметокси;

і

xviii) морфолін-4-ілкарбонілу;

R_5 незалежно вибирають з групи, що складається з водню, хлору, фтору, брому, метокси, метилсульфонілу, ціано, C_{1-4}алкілу, етинілу, морфолін-4-ілу, трифторметилу, гідроксіетилу, метилкарбонілу, метилсульфінілу, 3-гідрокси-піролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу, азетидин-2-ілу, метилтіо й 1,1-дифторетилу;

або R_4 і R_5 можуть бути взяті разом, утворюючи 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл, 8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл, 2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл, 4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл, 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл, 1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл, 1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл, 2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-b]піридин-5-іл, 1,3-діоксоло[4,5]піридин-5-іл, 1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл, 2,2-диметилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл, 1-оксоізоіндолін-5-іл або 2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл, 1H-індазол-5-іл;

R_6 являє собою водень, C_{1-4}алкіл, фтор, 2-метоксі-етокси, хлор, ціано або трифторметил;

R_7 являє собою водень або фтор;

за умови, що сполука формули (I) є відмінною від

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 2H-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою водень;

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 1H-імідазол-1-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою хлор;

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 1H-1,2,3-триазол-1-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою водень;

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою водень, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою фтор;

сполуки, у якій R_1 являє собою хінолін-4-іл, R_2 являє собою водень, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою (2H)-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою хлор;

або її енантіомерна, діастереомерна або фармацевтично прийнятна сольова форма.

У цьому винаході також пропонується фармацевтична композиція, яка містить, складається з та/або складається по суті з фармацевтично прийнятного носія, фармацевтично прийнятного наповнювача й/або фармацевтично прийнятного розчинника та сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної сольової форми.

Також пропонуються способи виготовлення фармацевтичної композиції, яка містить, складається з та/або складається по суті з суміші сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятного носія, фармацевтично прийнятного наповнювача й/або фармацевтично прийнятного розчинника.

У цьому винаході додатково пропонуються способи лікування або полегшення захворювання, синдрому, стану або порушення в суб'єкта, в тому числі в ссавця й/або людини, у яких на це захворювання, синдром або стан впливає інгібування MALT1, які включають, серед іншого, рак й/або імунологічні захворювання, з використанням сполуки формули (I).

Цей винахід також стосується застосування будь-якої зі сполук, описаних у цьому документі, в отриманні лікарського препарату, коли лікарський препарат отримують для лікування захворювання, синдрому, стану або порушення, на яке впливає інгібування MALT1, такі як рак й/або імунологічні захворювання.

Цей винахід також стосується приготування похідних заміщеного піразолу, які діють в якості

інгібітора MALT1.

Ілюстрацією винаходу є способи лікування захворювання, синдрому, стану або розладу, опосередкованого MALT1, які вибирають з групи, що складається з лімфом, лейкозів, карцином і сарком, наприклад неходжкінська лімфома, дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ), лімфома з клітин мантії (ЛКМ), фолікулярна лімфома (ФЛ), лімфома лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT), лімфома з клітин маргінальної зони, Т-клітинна лімфома, лімфома Ходжкіна, лімфома Беркітта, множинна мієлома, хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), лімфобластний Т-клітинний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), волосатоклітинний лейкоз, гострий лімфобластний Т-клітинний лейкоз, плазмоцитома, імунобластний великоклітинний лейкоз, мегакаріобластний лейкоз, гострий мегакаріоцитарний лейкоз, промієлоцитарний лейкоз, еритолейкемія, головного мозку (гліоми), гліобластоми, рак молочної залози, колоректальний рак/рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак легені, включаючи недрібноклітинний, рак шлунка, рак ендометрія, меланома, рак підшлункової залози, рак печінки, рак нирки, плоскоклітинна карцинома, рак яєчника, саркома, остеосаркома, рак щитовидної залози, рак сечового міхура, рак голови та шиї, рак яєчка, саркома Юінга, рабдоміосаркома, медулобластома, нейробластома, рак шийки матки, рак нирок, рак уротелію, рак вульви, рак стравоходу, рак слинної залози, назофарангеальний рак, букальний рак, рак порожнини рота й СПШКТ (стромальна пухлина шлунково-кишкового тракту), що включає, складається з і/або що по суті складається з введення суб'єкту, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості будь-якої зі сполук або фармацевтичних композицій, описаних у цьому винаході.

В іншому варіанті втілення цей винахід стосується сполуки формули (I) для застосування при лікуванні захворювання, синдрому, стану або розладу, на які впливає інгібування MALT1, які вибирають з групи, що складається з лімфом, лейкозів, карцином і сарком, наприклад неходжкінська лімфома, дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ), лімфома з клітин мантії (ЛКМ), фолікулярна лімфома (ФЛ), лімфома лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT), лімфома з клітин маргінальної зони, Т-клітинна лімфома, лімфома Ходжкіна, лімфома Беркітта, множинна мієлома, хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), лімфобластний Т-клітинний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), волосатоклітинний лейкоз, гострий лімфобластний Т-клітинний лейкоз, плазмоцитома, імунобластний великоклітинний лейкоз, мегакаріобластний лейкоз, гострий мегакаріоцитарний лейкоз, промієлоцитарний лейкоз, еритолейкемія, головного мозку (гліоми), гліобластома, рак молочної залози, колоректальний рак/рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак легені, включаючи недрібноклітинний, рак шлунка, рак ендометрія, меланома, рак підшлункової залози, рак печінки, рак нирки, плоскоклітинна карцинома, рак яєчника, саркома, остеосаркома, рак щитовидної залози, рак сечового міхура, рак голови та шиї, рак яєчка, саркома Юінга, рабдоміосаркома, медулобластома, нейробластома, рак шийки матки, рак нирок, рак уротелію, рак вульви, рак стравоходу, рак слинної залози, назофарангеальний рак, букальний рак, рак порожнини рота й СПШКТ (стромальна пухлина шлунково-кишкового тракту).

В іншому варіанті втілення цей винахід стосується композиції, яка містить сполуку формули (I) для лікування захворювання, синдрому, стану або порушення, на які впливає інгібування MALT1, які вибирають з групи, що складається з лімфом, лейкозів, карцином і сарком, наприклад неходжкінська лімфома, дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ), лімфома з клітин мантії (ЛКМ), фолікулярна лімфома (ФЛ), лімфома лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT), лімфома з клітин маргінальної зони, Т-клітинна лімфома, лімфома Ходжкіна, лімфома Беркітта, множинна мієлома, хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), лімфобластний Т-клітинний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), волосатоклітинний лейкоз, гострий лімфобластний Т-клітинний лейкоз, плазмоцитома, імунобластний великоклітинний лейкоз, мегакаріобластний лейкоз, гострий мегакаріоцитарний лейкоз, промієлоцитарний лейкоз, еритолейкемія, головного мозку (гліоми), гліобластома, рак молочної залози, колоректальний рак/рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак легені, включаючи недрібноклітинний, рак шлунка, рак ендометрія, меланома, рак підшлункової залози, рак печінки, рак нирки, плоскоклітинна карцинома, рак яєчника, саркома, остеосаркома, рак щитовидної залози, рак сечового міхура, рак голови та шиї, рак яєчка, саркома Юінга, рабдоміосаркома, медулобластома, нейробластома, рак шийки матки, рак нирок, рак уротелію, рак вульви, рак стравоходу, рак слинної залози, назофарангеальний рак, букальний рак, рак порожнини рота й СПШКТ (стромальна пухлина шлунково-кишкового тракту).

В іншому варіанті втілення цей винахід стосується композиції, яка містить сполуку формули (I) для лікування захворювання, синдрому, стану або порушення, на які впливає інгібування MALT1, які вибирають з групи, що складається з дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ),

лімфоми з клітин мантії (ЛКМ), фолікулярної лімфоми (ФЛ) і лімфоми лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT).

Варіант втілення цього винаходу стосується композиції, яка містить сполуку формули (I) для лікування імунологічних захворювань, на які впливає інгібування MALT1, які включають, серед іншого, аутоімунні та запальні порушення, наприклад артрит, запальне захворювання кишківника, гастрит, анкілозивний спондилоартрит, виразковий коліт, панкреатит, хвороба Крона, глютеїнова хвороба, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, вовчаковий нефрит, ревматична лихоманка, подагра, відторгнення органу або трансплантату, хронічне відторгнення алотрансплантату, гостра або хронічна хвороба "трансплантат проти господаря", дерматит, включаючи атопічний, дерматоміозит, псоріаз, хвороби Бехета, увеїт, міастенія, хвороба Гравеса, тиреоїдит Хашимото, синдром Сьоргена, розлади утворення пухирів, синдроми васкуліту, опосередкованого антитілами, імунокомплексні васкулітиди, алергічні розлади, астма, бронхіт, хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ), кістозний фіброз, пневмонія, захворювання легень, включаючи набряк, емболію, фіброз, саркоїдоз, гіпертензію й емфізему, силікоз, дихальну недостатність, синдром гострої дихальної недостатності, захворювання BENTA, бериліоз і поліміозит.

В іншому варіанті втілення цей винахід стосується композиції, яка містить сполуку формули (I) для лікування захворювання, синдрому, стану або порушення, на які впливає інгібування MALT1, які вибирають з групи, що складається з ревматоїдного артриту (РА), псоріатичного артриту (PsA), псоріазу (Pso), виразкового коліту (ВК), хвороби Крона, системного червоного вовчака (СЧВ), астми та хронічної обструктивної хвороби легень (ХОХЛ).

Інший варіант втілення цього винаходу стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Щодо замісників термін "незалежно" стосується випадків, у яких, якщо можливий більш ніж один замісник, ці замісники можуть бути однаковими або відрізнятись один від одного.

Термін "алкіл", вживаний самостійно або як частина групи замісника, стосується лінійних і розгалужених вуглецевих ланцюгів, що мають від 1 до 8 атомів вуглецю. Таким чином, вказані цифри для атомів вуглецю (наприклад, C_{1-8}) незалежно стосуються кількості атомів вуглецю в алкільній функціональній групі або алкільної частини більшого алкілвмісного замісника. У групах замісників з кількома алкільними групами, такими як (C_{1-6} алкіл)$_2$аміно-, C_{1-6} алкільні групи діалкіламіно можуть бути однаковими або різними.

Термін "алкокси" стосується –О-алкільної групи, для якої термін "алкіл" визначено вище.

Терміни "алкеніл" й "алкініл" стосуються прямих і розгалужених вуглецевих ланцюгів, які містять від 2 до 8 атомів вуглецю, причому алкенільний ланцюг містить принаймні один подвійний зв'язок, а алкінільний ланцюг містить принаймні один потрійний зв'язок.

Термін "циклоалкіл" стосується насичених або частково насичених, моноциклічних або поліциклічних вуглеводневих кілець з 3–14 атомами вуглецю. Приклади таких кілець включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил й адамантил.

Термін "гетероцикліл" стосується неароматичної моноциклічної або біциклічної кільцевої системи, що має від 3 до 10 членів кільця й містить принаймні 1 атом вуглецю й 1–4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, O та S. Термін "гетероцикліл" у цьому документі включає неароматичне циклічне кільце з 5–7 членів, у якому 1 або 2 членами є N, або неароматичне циклічне кільце з 5–7 членів, у якому 0, 1 або 2 членами є N і до 2 членів — O або S, а також принаймні один член повинен бути N, O або S; причому кільце необов'язково містить від 0 до 1 ненасиченого зв'язку, а коли кільце має 6 або 7 членів, воно необов'язково містить до 2 ненасичених зв'язків. Члени кільця з атомів вуглецю, які утворюють гетероциклічне кільце, можуть бути повністю насиченими або частково насиченими. Термін "гетероцикліл" включає також дві 5-членні моноциклічні гетероциклоалкільні групи, з'єднані містковим зв'язком з отриманням біциклічного кільця. Такі групи не вважаються повністю ароматичними та не називаються гетероарильними групами. Коли гетероцикл є біциклічним, обидва кільця гетероциклу є неароматичними й принаймні в одному з них міститься гетероатомний член кільця. Приклади гетероциклічних груп включають, без обмеження, піролініл (зокрема, 2H-пірол, 2-піролініл або 3-піролініл), піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл та піперазиніл. Якщо не вказано інше, гетероцикл з'єднується із своєю бічною групою через будь-який гетероатом або атом вуглецю, утворюючи стабільну структуру.

Термін "арил" стосується ненасиченого ароматичного моноциклічного або біциклічного кільця з 6–10 членів — атомів вуглецю. Приклади арильних кілець включають феніл і нафталініл.

Термін "гетероарил" стосується ароматичної моноциклічної або біциклічної ароматичної кільцевої системи, що має 5–10 членів кільця й містить атоми вуглецю й 1–4 гетероатоми, незалежно вибрані з групи, що складається з N, O та S. Термін "гетероарил" включає ароматичні кільця з 5–6 членів, причому таке кільце складається з атомів вуглецю й має принаймні один гетероатомний член. Відповідні гетероатоми включають азот, кисень і сірку. У випадку 5-членних кілець гетероарильне кільце переважно містить один член з азоту, кисню або сірки й, крім того, до 3 додаткових атомів азоту. У випадку 6-членних кілець гетероарильне кільце переважно містить 1–3 атоми азоту. Для випадку, коли 6-членне кільце має 3 атоми азоту, не більше 2 атомів азоту є суміжними. Приклади гетероарильних груп включають фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензофурил, бензотієніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, хінолініл, ізохінолініл і хіназолініл. Якщо не вказано інше, гетероарил з'єднується зі своєю бічною групою через будь-який гетероатом або атом вуглецю, утворюючи стабільну структуру.

Термін "галоген" або "гало" стосується атомів фтору, хлору, брому та йоду.

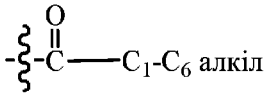
Термін "карбокси" стосується групи –C(=O)OH.

Термін "форміл" стосується групи –C(=O)H.

Термін "оксо" або "оксидо" стосується групи (=O).

Щоразу, коли термін "алкіл" або "арил" з'являється в префіксі або корені назви замісника (наприклад, арилалкіл, алкіламіно), найменування необхідно тлумачити з урахуванням обмежень, поданих вище для "алкілу" й "арилу". Позначені кількості атомів вуглецю (наприклад, C_1–C_6) незалежно стосуються кількості атомів вуглецю в алкільній групі, арильній групі або в алкільній частині більшого замісника, у якому алкіл відіграє роль префіксного кореня. Для алкіл- й алкоксизамісників означена кількість атомів вуглецю включає всі незалежні члени, що входять до даного вказаного діапазону. Наприклад, $C_{1–6}$ алкіл може включати окремо метил, етил, пропіл, бутил, пентил і гексил, а також їхні субкомбінації (наприклад, $C_{1–2}$, $C_{1–3}$, $C_{1–4}$, $C_{1–5}$, $C_{2–6}$, $C_{3–6}$, $C_{4–6}$, $C_{5–6}$, $C_{2–5}$ тощо).

Загалом відповідно до стандартних правил номенклатури, що використовуються в цьому розкритті, кінцева частина позначеного бічного ланцюга описується першою, а далі йде прилегла функціональна група в напрямку точки приєднання. Так, наприклад, замісник "C_1–C_6 алкілкарбоніл" стосується групи формули:



Мітка "R" поряд зі стереоцентром означає, що стереоцентр є чистою R-конфігурацією, як визначено в цій галузі знань; аналогічно мітка "S" означає, що стереоцентр є чистою S-конфігурацією. У цьому документі мітки "*R" або "*S" поряд зі стереоцентром використовуються для позначення того, що абсолютна конфігурація стереоцентру є чистою, але невідомою. У цьому документі мітка "RS" стосується стереоцентру, який існує як суміш R- і S-конфігурацій.

Сполука, яка містить один стереоцентр, зображений без позначення стереозв'язку, є сумішшю двох енантіомерів. Сполука, яка містить два стереоцентри, зображені без позначень стереозв'язків, є сумішшю чотирьох діастереомерів. Сполука з двома стереоцентрами, обидва з яких позначені як "RS" і зображені з позначеннями стереозв'язків, є сумішшю двох енантіомерів із зображеною відносною стереохімією. Сполука з двома стереоцентрами, обидва з яких позначені як "*RS" і зображені з позначеннями стереозв'язків, є сумішшю двох енантіомерів з єдиною, але невідомою відносною стереохімією.

Стереоцентри без позначки конфігурації, зображені без позначень стереозв'язків, є сумішами R- і S-конфігурацій. Для стереоцентрів без позначки конфігурації, зображених з позначенням стереозв'язків, відносна й абсолютна стереохімія є такими, як зображено.

Якщо не вказано інше, то вважається, що визначення будь-якого замінника або змінної в певній частині молекули не залежить від їхніх визначень у будь-якій іншій частині цієї молекули. Зрозуміло, що фахівець середньої кваліфікації в цій галузі може вибрати замісники й схеми заміщення для сполук цього винаходу з утворенням сполук, які є хімічно стійкими та які можна легко синтезувати відомими в цій галузі методиками, а також способами, наведеними в цьому документі.

Термін "суб'єкт" стосується тварини, переважно ссавця, найпереважніше людини, яка є об'єктом лікування, спостереження або дослідження.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, включаючи сполуку цього винаходу, яка викликає біологічну або

лікувальну відповідь у тканинній системі тварини або людини, очікувану дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, яка включає зниження або інгібування активності ферменту або білка, або полегшення симптомів, полегшення станів, уповільнення або затримку прогресування захворювання або профілактику захворювання.

В одному варіанті втілення термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості сполуки цього винаходу, яка при введенні суб'єкту є ефективною для (1) принаймні часткового ослаблення, інгібування, профілактики й/або полегшення стану або розладу, або захворювання (i), опосередкованого MALT1; або (ii) пов'язаного з активністю MALT1; або (iii) такого, що характеризується активністю (нормальною або аномальною) MALT1; або (2) зменшення або інгібування активності MALT1; або (3) зменшення або інгібування експресії MALT1; або (4) модифікування рівнів білка MALT1.

Термін "композиція" стосується продукту, що включає вказані інгредієнти в терапевтично ефективних кількостях, а також будь-якого продукту, який є результатом, прямо або непрямо, комбінацій вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях.

Термін "опосередкований MALT1" стосується будь-якого захворювання, синдрому, стану або порушення, які можуть виникати за відсутності MALT1, але можуть виникати в присутності MALT1. Відповідні приклади захворювання, синдрому, стану або розладу, опосередкованого MALT1, включають, серед іншого, лімфому, лейкози, карциноми й саркоми, наприклад неходжкінська лімфома, дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ), лімфома з клітин мантії (ЛКМ), фолікулярна лімфома (ФЛ), лімфома лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT), лімфома з клітин маргінальної зони, Т-клітинна лімфома, лімфома Ходжкіна, лімфома Беркітта, множинна мієлома, хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), лімфобластний Т-клітинний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), волосатоклітинний лейкоз, гострий лімфобластний Т-клітинний лейкоз, плазмоцитома, імунобластний великоклітинний лейкоз, мегакаріобластний лейкоз, гострий мегакаріоцитарний лейкоз, промієлоцитарний лейкоз, еритолейкемія, головного мозку (гліоми), гліобластома, рак молочної залози, колоректальний рак/рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак легені, включаючи недрібноклітинний, рак шлунка, рак ендометрія, меланома, рак підшлункової залози, рак печінки, рак нирки, плоскоклітинна карцинома, рак яєчника, саркома, остеосаркома, рак щитовидної залози, рак сечового міхура, рак голови та шиї, рак яєчка, саркома Юінга, рабдоміосаркома, медулобластома, нейробластома, рак шийки матки, рак нирок, рак уротелію, рак вульви, рак стравоходу, рак слинної залози, назофарангеальний рак, букальний рак, рак порожнини рота й СПШКТ (стромальна пухлина шлунково-кишкового тракту).

Термін "інгібітор MALT1", що використовується тут, відноситься до агенту, який інгібує або зменшує принаймні один стан, симптом, розлад й/або захворювання MALT1.

У цьому документі, якщо не вказано інше, термін "впливати" або "на який впливає" (стосовно захворювання, синдрому, стану або розладу, на який впливає інгібування MALT1) включає зменшення частоти та/або важкості одного чи більше симптомів або проявів вказаного захворювання, синдрому, стану або розладу; й/або включає попередження розвитку одного або більше симптомів або проявів вказаного захворювання, синдрому, стану або порушення або розвитку цього захворювання, стану, синдрому або порушення.

Термін "лікувати", "лікування" будь-якого захворювання, стану, синдрому або порушення, що використовується тут, відноситься, в одному варіанті втілення, до полегшення захворювання, стану, синдрому або порушення (тобто до уповільнення, зупинки або зменшення розвитку захворювання або принаймні одного з його клінічних симптомів). В іншому варіанті втілення термін "лікувати", "лікування" відноситься до полегшення або поліпшення принаймні одного фізичного параметра, включаючи такий, що може бути непомітним пацієнтом. В додатковому варіанті втілення термін "лікувати", "проводити лікування", "лікування" відноситься до фізичного (наприклад, стабілізація помітного симптому) або фізіологічного (наприклад, стабілізація фізичного параметра) модулювання захворювання, стану, синдрому або порушення або до обидвох. В іншому варіанті втілення термін "лікувати", "проводити лікування" або "лікування" відноситься до профілактики або відкладення початку або розвитку, або прогресування захворювання, стану, синдрому або розладу.

Сполуки цього винаходу є корисними в способах лікування або полегшення захворювання, синдрому, стану чи розладу, на які впливає інгібування MALT1. Такі способи включають, складаються з й/або складаються по суті з уведення суб'єктові, включаючи тварину, ссавця й людину, що потребують такого лікування, полегшення й/або попередження, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її енантіомеру, діастереомеру, сольвату або фармацевтично прийнятної солі.

Один варіант втілення цього винаходу стосується способу лікування залежного від MALT1

або опосередкованого MALT1 захворювання або стану в суб'єкта, який цього потребує, включно з твариною, ссавцем і людиною, які потребують такого лікування, що включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

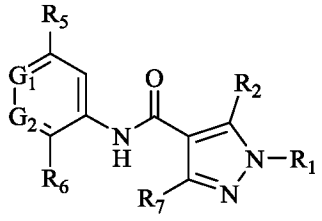
В іншому варіанті втілення залежне від MALT1 або опосередковане MALT1 захворювання або стан вибирають з-поміж раку гематопоетичного походження або солідних пухлин, таких як хронічний мієлогенний лейкоз, мієлоїдний лейкоз, неходжкінська лімфома та інші В-клітинні лімфоми.

Зокрема, сполуки формули (I) або їхній енантіомер, діастереомер, сольват або їхня фармацевтично прийнятна сіль придатні для лікування або полегшення захворювань, синдромів, станів чи розладів, таких як дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ), лімфома з клітин мантії (ЛКМ), фолікулярна лімфома (ФЛ) і лімфома лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT).

Більш конкретно, сполуки формули (I) або їхні енантіомерні, діастереомерні, сольватні або фармацевтично прийнятні сольові форми є корисними для лікування або полегшення дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ), лімфоми з клітин мантії (ЛКМ), фолікулярної лімфоми (ФЛ) і лімфоми лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT), включно з введенням суб'єктові, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її енантіомерної, діастереомерної, сольватної або фармацевтично прийнятної сольової форми, як визначено в цьому документі.

Крім того, сполуки формули (I) або їхні енантіомер, діастереомер, сольват або їхня фармацевтично прийнятна сіль корисні для лікування або полегшення імунологічного захворювання, синдрому, розладу або стану, які вибирають з групи, що складається з ревматоїдного артриту (РА), псоріатичного артриту (PsA), псоріазу (Pso), виразкового коліту (ВК), хвороби Крона, системного червоного вовчака (СЧВ), астми й хронічної обструктивної хвороби легень (ХОХЛ).

Варіанти втілення цього винаходу включають сполуку формули (I)



,Формула (I)

де

AA) R_1 являє собою

i) нафталін-1-іл, необов'язково заміщений фтор- або аміно-замісником;

або

ii) гетероарил з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з-поміж дейтерію, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трифторметилу, метоксиметилу, дифторметилу, 1,1-дифторетилу, гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, метокси, фтор, хлор, бром, ціано, аміно, метиламіно, 4-оксотетрагідрофуран-2-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілу, 1,4-діоксанілу, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, оксо, N-(метил)формамідометилу, тетрагідрофуран-2-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу;

BB) R_1 являє собою

i) нафталін-1-іл, необов'язково заміщений фтор- або аміно-замісником;

або

ii) гетероарил з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з-поміж дейтерію, метилу, дифторметилу, гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, фтор, ціано, аміно, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, оксо, тетрагідрофуран-2-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу;

CC) R_1 являє собою

i) нафталін-1-іл, необов'язково заміщений аміно- або фторзамісником;

або

ii) гетероарил з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з-поміж гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, фтору, ціано, аміно, 3-гідроксіазетидинілу або оксо;

DD) R_1 являє собою

i) нафталін-1-іл, 4-аміно-нафталін-1-іл, 4-фторнафталін-1-іл або 5-фторнафталін-1-іл;

або

ii) гетероарил, вибраний із групи, що складається з ізохінолін-1-ілу, ізохінолін-4-ілу, ізохінолін-5-ілу, ізохінолін-8-ілу, хінолін-7-ілу, цинолін-4-ілу, імідазоло[1,2-a]піразин-8-ілу, фталазин-1-ілу, нафтиридин-5-ілу, тієно[3,2-c]піридин-4-ілу, фуро[3,2-c]піридин-4-ілу, фуро[2,3-c]піридин-7-ілу, хіноксалін-5-ілу, 1H-індазолілфуро[3,2-b]піридин-7-ілу, піразоло[1,5-a]піразин-4-ілу, хінолін-4-ілу, хінолін-5-ілу, 1-аміноізохінолін-4-ілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-ілу, бензо[d]тіазол-7-ілу, 1-гідроксіізохінолін-5-ілу, бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-ілу, тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, піразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, тієно[3,2-b]піридин-7-ілу, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-ілу, 1-аміно-8-фторізохінолін-4-ілу, 8-фторізохінолін-4-ілу, 1-ціаноізохінолін-5-ілу, піроло[2,1-f][1,2,4]триазін-4-ілу, 7-(1-гідроксіетил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, тієно[2,3-d]піримідин-4-ілу, тієно[2,3-c]піридин-7-ілу, 1,7-нафтиридин-5-ілу, піроло[1,2-a]піразин-1-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-амінокарбоніл-ізохінолін-4-ілу, бензо[d]тіазол-4-ілу, 8-фтор-1-гідроксіізохінолін-4-ілу, тієно[3,2-d]піримідин-4-ілу, 8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 3-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-оксо-хінолін-4-ілу, 8-амінохінолін-5-ілу, бензо[d]оксазол-4-ілу, 3-метилтієно[3,2-b]піридин-7-ілу, 1-(гідроксіметил)ізохінолін-4-ілу, (3R-гідроксипіролідин-1-ілу)ізохінолін-4-ілу, (1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-4-ілу, 2-(дифторметил)хінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-5-ілу, 1-гідроксіізохінолін-4-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 7-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 1-ціаноізохінолін-4-ілу, 1-(1(R)-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, хіназолін-4-ілу, 2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, тіазоло[5,4-d]піримідин-7-ілу, (6-N-оксидо-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, фуро[2,3-d]піримідин-4-ілу, 2-фторхінолін-5-іл, ізохінолін-5-ілу, бензо[d]ізотіазол-3-ілу, 7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, 1-(гідроксіетил)хінолін-4-ілу, 1-(метоксіметил)ізохінолін-4-ілу, 1-фторізохінолін-4-ілу, 1-(дифторметил)ізохінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-5-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2(R)-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-(амінокарбоніл)хінолін-4-ілу, 1H-індазол-7-ілу, 1-(1,4-діоксан-2-іл)ізохінолін-4-іл, 2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-хлорізохінолін-4-ілу, 2-ціанохінолін-4-ілу, 8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-ілу, бензо[d]ізоксазол-3-ілу, 2-амінобензо[d]тіазол-7-ілу, 2-фторхінолін-5-ілу, 1,7-нафтиридин-4-ілу, імідазо[1,2-a]піразин-5-ілу, (N-(метил)формамідо)метил)ізохінолін-4-ілу, [1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 2-метилбензо[d]оксазол-7-ілу, 1,5-нафтиридин-4-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-індазол-3-ілу, 8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-(1,1-дифторетил)ізохінолін-4-ілу, 1-(1(*S)-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 1-(метиламіно)ізохінолін-4-ілу, 4-фторізохінолін-1-ілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридин-7-ілу, 5-фторхінолін-8-ілу, 6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-ілу, 8-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 1-(4-оксотетрагідрофуран-2R-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-(диметиламіно)ізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-7-ілу, 2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 2-метоксихінолін-4-ілу, імідазо[1,2-a]піримідин-5-ілу, 2-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, хінолін-5-ілу, 1-(1-етоксіетил)ізохінолін-4-ілу, 2-(азетидин-2-іл)хінолін-4-ілу, 2-метилбензо[d]тіазол-7-ілу, 2-ацетилхінолін-4-ілу, 1-(метилтіо)ізохінолін-4-ілу, 2-амінохінолін-5-ілу, 1-метоксіізохінолін-5-ілу, імідазо[1,2-b]піридазін-6-ілу, 1-(піролідин-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 4-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 1-ацетилізохінолін-5-ілу, 2-амінохінолін-5-ілу, 1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-етоксіізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-ілу, 1-аміноізохінолін-5-ілу, 1-метил-1H-індазол-4-ілу, 2-амінохінолін-4-ілу, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-ілу, 1-(азетидин-3-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-метилтієно[3,2-b]піридин-7-ілу, бензо[d][1,2,3]тіадіазол-4-ілу, 1-(1(S)-гідроксіетил)ізохінолін-5-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-8-ілу, 2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-ілу, 2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-ілу, 1-(1(R)-гідроксіетил)ізохінолін-5-ілу, 1,6-нафтиридин-4-ілу, 1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ілу, 2-амінокарбоніл-хінолін-5-ілу, 2-хлорхінолін-5-ілу, 2-хлорхінолін-4-ілу, 2-ціанохінолін-5-ілу, 1-аміноізохінолін-5-ілу, 2-метоксихінолін-5-ілу, 2-метилбензо[d]оксазол-4-ілу, 2-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 2-(азетидин-2-іл)хінолін-5-ілу, 1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-5-ілу, 1,5-біс(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, 8-фтор-1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (R)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (S)-8-фтор-1-(3-

гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 8-(3-гідроксіазетидин-1-іл)імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)піразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-5-ілу й 1-(1-трет-бутоксикарбонілазетидин-2-іл)ізохінолін-5-ілу;

EE) R_1 являє собою

i) нафталін-1-іл або 4-фторнафталін-1-іл, 4-аміно-нафталін-1-іл або 5-фторанафталін-1-іл;

або

ii) гетероарил, який вибирають з групи, що складається з тієно[3,2-c]піридин-4-ілу, ізохінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-4-ілу, фуро[3,2-c]піридин-4-ілу, хінолін-5-ілу, фуро[2,3-c]піридин-7-ілу, бензофуран-4-ілу, 1,7-нафтиридин-5-ілу, піроло[1,2-a]піразин-1-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-амінокарбоніл-ізохінолін-4-ілу, піроло[1,2-a]піразин-1-ілу, бензо[d]тіазол-4-ілу, 8-фтор-1-гідроксіізохінолін-4-ілу, тієно[3,2-d]піримідин-4-ілу, 8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 3-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-аміноізохінолін-4-ілу, 1-оксо-хінолін-4-ілу, 8-амінохінолін-5-ілу, бензо[d]оксазол-4-ілу, 3-метилтієно[3,2-b]піридин-7-ілу, 1-(гідроксиметил)ізохінолін-4-ілу, (3R-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 8-фторізохінолін-4-ілу, 2-(дифторметил)хінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-5-ілу, 1-гідроксіізохінолін-4-ілу, бензо[d]тіазол-4-ілу, 1-аміноізохінолін-4-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 7-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 1-ціаноізохінолін-4-ілу, 1-(1(R)-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, хіназолін-4-ілу, 2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, тіазоло[5,4-d]піримідин-7-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-ілу, (6-N-оксидо-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, фуро[2,3-d]піримідин-4-ілу, 2-фторхінолін-5-ілу, ізохінолін-5-ілу, бензо[d]ізотіазол-3-ілу, 7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, 8-фтор-1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (R)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (S)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, 3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 8-(3-гідроксіазетидин)-1-іл)імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)піразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-5-ілу й 1-(гідроксіетил)хінолін-4-ілу;

FF) R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, ціано, брому, хлору й трифторметилу;

GG) R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, ціано й трифторметилу;

HH) R_2 являє собою трифторметил;

II) R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано, метилкарбонілу, метилтіо, метилсульфінілу, метансульфонілу й хлору; або де G_1 являє собою N, R_3 додатково вибраний з-поміж C_{1-4}алкоксикарбонілу;

JJ) R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано й хлору;

KK) G_2 являє собою N або C(R_3), де R_3 являє собою хлор;

LL) G_2 являє собою N;

MM) R_4 вибирають з групи, що складається з

i) водню, де G_2 являє собою N;

ii) C_{1-4}алкокси;

iii) ціано;

iv) циклопропокси;

v) карбокси;

vi) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з триазолілу, оксазолілу, піразолілу, тіазолілу, оксадіазолілу, імідазолілу й піримідин-4-ілу, де гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-4}алкілу, карбокси, метоксикарбонілу, гідроксиметилу, амінокарбонілу, (диметиламіно)метилу, аміно, метоксиметилу, трифторметилу, аміно(C_{2-4}алкіл)аміно й ціано;

vii) 1-метил-піперидин-4-ілокси;

viii) 4-метил-піперазин-1-ілкарбонілу;

ix) (4-амінобутил)амінокарбонілу;

x) (4-аміно)бутокси;

xi) метоксикарбонілу;

xii) 5-хлор-6-(метоксикарбоніл)піридин-3-іламінокарбонілу;

xiii) 1,1-діоксо-ізотіазолідин-2-ілу;

і

xiv) морфолін-4-ілкарбонілу;

NN) R_4 вибирають з групи, що складається з

i) водню;
ii) C_{1-4}алкокси;
iii) ціано;
iv) циклопропокси;
v) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з триазолілу, оксазолілу, піразолілу, тіазолілу, оксадіазолілу й імідазолілу, де гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з метилу, карбокси, метоксикарбонілу, гідроксиметилу, амінокарбонілу, (диметиламіно)метилу й аміно, метоксиметилу;
vi) (4-аміно)бутокси;
vii) метоксикарбонілу;
viii) 5-хлор-6-(метоксикарбоніл)піридин-3-іламінокарбонілу;
i
ix) 1,1-діоксо-ізотіазолідин-2-ілу;

OO) R_4 вибирають з групи, що складається з
i) метокси;
ii) гетероарилу, незалежно вибраного з групи, що складається з 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-карбокси-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, оксазол-2-ілу, 4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метоксикарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-амінокарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу, 1,3,4-оксадіазол-2-ілу, 2-метил-2H-тетразол-5-ілу, 5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-ілу, 4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-ілу, 4-ціано-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 5-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-ілу, 2H-1,2,3-триазол-4-ілу, 2H-тетразол-5-ілу, 4-(амінометил)-1H-піразол-1-ілу, 4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 2-метил-2H-тетразол-5-ілу й 4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ілу;
i
iii) метоксикарбонілу;

PP) R_4 незалежно вибирають з групи, що складається з 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-карбокси-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, оксазол-2-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, 4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метоксикарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-амінокарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу й 1,3,4-оксадіазол-2-ілу;

QQ) R_5 являє собою водень, хлор, фтор, бром, ціано, метил, етил або трифторметил; або R_4 і R_5 можуть бути взяті разом, утворюючи 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл або 8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл;

RR) R_5 являє собою водень, хлор, бром, ціано або трифторметил; або R_4 і R_5 можуть бути взяті разом, утворюючи 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл або 8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл;

SS) R_5 являє собою водень, хлор, бром або ціано;

TT) R_5 являє собою водень, хлор або ціано;

UU) R_6 являє собою водень або метил;

VV) R_7 являє собою водень;

і будь-яку комбінацію описаних вище варіантів втілення від AA) до VV), зрозуміло за умови, що ті комбінації, у яких можуть бути комбіновані різні варіанти втілення одного й того ж самого замісника, виключені; таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N; і за умови, що сполука формули (I) є відмінною від

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою 2H-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою водень;

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою 1H-імідазол-1-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою хлор;

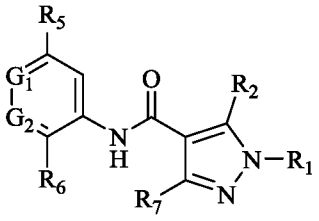
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою 1H-1,2,3-триазол-1-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою водень;

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою водень, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою фтор;

сполуки, у якій R_1 являє собою хінолін-4-іл, R_2 являє собою водень, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою (2H)-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою хлор;

або її енантіомерна, діастереомерна або фармацевтично прийнятна сольова форма.

Варіанти втілення цього винаходу включають сполуку формули (I)



,Формула (I)

де

R_1 вибирають з групи, що складається з

i) нафталін-1-ілу, 4-аміно-нафталін-1-ілу або 4-фторнафталін-1-ілу, 5-фторнафталін-1-ілу;

і

ii) гетероарил з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з-поміж дейтерію, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трифторметилу, метоксиметилу, дифторметилу, 1,1-дифторетилу, гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, метокси, фтор, хлор, бром, ціано, аміно, метиламіно, 4-оксотетрагідрофуран-2-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілу, 1,4-діоксанілу, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, оксо, N-(метил)формамідометилу, тетрагідрофуран-2-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу;

R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, ціано, брому, хлору й трифторметилу;

G_1 являє собою N або $C(R_4)$;

G_2 являє собою N або $C(R_3)$; таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;

R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано, метилкарбонілу, метилтіо, метилсульфінілу, метансульфонілу й хлору; або де G_1 являє собою N, R_3 додатково вибраний з-поміж C_{1-4}алкоксикарбонілу;

R_4 незалежно вибирають з групи, що складається з

i) водню, де G_2 являє собою N;

ii) C_{1-4}алкокси;

iii) ціано;

iv) циклопропокси;

v) карбокси;

vi) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з триазолілу, оксазолілу, піразолілу, тіазолілу, оксадіазолілу, імідазолілу й піримідин-4-ілу, де гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-4}алкілу, карбокси, метоксикарбонілу, гідроксиметилу, амінокарбонілу, (диметиламіно)метилу, аміно, метоксиметилу, трифторметилу, аміно(C_{2-4}алкіл)аміно й ціано;

vii) 1-метил-піперидин-4-ілокси;

viii) 4-метил-піперазин-1-ілкарбонілу;

ix) (4-амінобутил)амінокарбонілу;

x) (4-аміно)бутокси;

xi) метоксикарбонілу;

xii) 5-хлор-6-(метоксикарбоніл)піридин-3-іламінокарбонілу;

xiii) 1,1-діоксо-ізотіазолідин-2-ілу;

і

xiv) морфолін-4-ілкарбонілу;

R_5 являє собою водень, хлор, фтор, бром, ціано, метил, етил або трифторметил; або R_4 і R_5 можуть бути взяті разом, утворюючи 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл або 8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл;

R_6 являє собою водень або метил;

R_7 являє собою водень;

і за умови, що сполука формули (I) є відмінною від

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 2H-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою водень;

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 1H-імідазол-1-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою хлор;

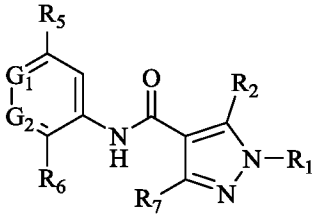
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 1H-1,2,3-триазол-1-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою водень;

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою водень, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою фтор;

сполуки, у якій R_1 являє собою хінолін-4-іл, R_2 являє собою водень, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою (2H)-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою хлор;

або її енантіомерна, діастереомерна або фармацевтично прийнятна сольова форма.

Варіанти втілення цього винаходу включають сполуку формули (I)



,Формула (I)

де

R_1 вибирають з групи, що складається з

i) нафталін-1-ілу, необов'язково заміщеного фтор- або аміно-замісником;

або

ii) гетероарил з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з-поміж дейтерію, метилу, дифторметилу, гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, фтор, ціано, аміно, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, оксо, тетрагідрофуран-2-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу;

R_2 вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, ціано й трифторметилу;

G_1 являє собою N або $C(R_4)$;

G_2 являє собою N або $C(R_3)$; таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;

R_3 вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано й хлору;

R_4 незалежно вибирають з групи, що складається з

i) водню;

ii) C_{1-4}алкокси;

iii) ціано;

iv) циклопропокси;

v) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з триазолілу, оксазолілу, піразолілу, тіазолілу, оксадіазолілу й імідазолілу, де гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з метилу, карбокси, метоксикарбонілу, гідроксиметилу, амінокарбонілу, (диметиламіно)метилу й аміно, метоксиметилу;

vi) (4-аміно)бутокси;

vii) метоксикарбонілу;

viii) 5-хлор-6-(метоксикарбоніл)піридин-3-іламінокарбонілу;

і

ix) 1,1-діоксо-ізотіазолідин-2-ілу;

R_5 являє собою водень, хлор, бром або ціано;

R_6 являє собою водень або метил;

R_7 являє собою водень;

за умови, що сполука формули (I) є відмінною від

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 2H-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою водень;

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 1H-імідазол-1-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою хлор;

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 1H-1,2,3-триазол-1-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою

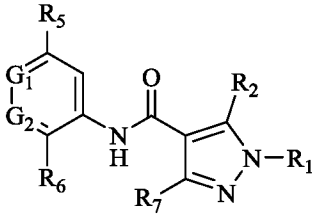
водень;

сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою водень, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою фтор;

сполуки, у якій R_1 являє собою хінолін-4-іл, R_2 являє собою водень, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою (2H)-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N, а R_5 являє собою хлор;

або її енантіомерна, діастереомерна або фармацевтично прийнятна сольова форма.

Варіанти втілення цього винаходу включають сполуку формули (I)



,Формула (I)

де

R_1 вибирають з групи, що складається з

i) нафталін-1-ілу, необов'язково заміщеного фтор- або аміно-замісником;

і

ii) гетероарил з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, які вибирають з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з-поміж гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, фтор, ціано, аміно, оксо, 3-гідрокси-піролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу;

R_2 вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, ціано й трифторметилу;

G_1 являє собою N або $C(R_4)$;

G_2 являє собою N або $C(R_3)$; таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;

R_3 вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано й хлору;

R_4 вибирають з групи, що складається з

i) метокси;

ii) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-карбокси-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, оксазол-2-ілу, 4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метоксикарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-амінокарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу, 1,3,4-оксадіазол-2-ілу, 2-метил-2H-тетразол-5-ілу, 5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-ілу, 4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-ілу, 4-ціано-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 5-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-ілу, 2H-1,2,3-триазол-4-ілу, 2H-тетразол-5-ілу, 4-(амінометил)-1H-піразол-1-ілу, 4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 2-метил-2H-тетразол-5-ілу й 4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ілу;

і

iii) метоксикарбонілу;

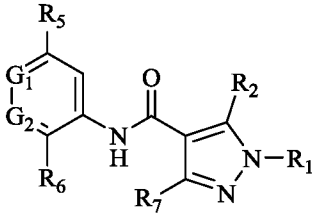
R_5 являє собою водень, хлор або ціано;

R_6 являє собою водень або метил;

R_7 являє собою водень;

або її енантіомерна, діастереомерна або фармацевтично прийнятна сольова форма.

Варіанти втілення цього винаходу включають сполуку формули (I)



,Формула (I)

де

R_1 незалежно вибирають з групи, що складається з

i) нафталін-1-ілу, 4-аміно-нафталін-1-ілу, 4-фторнафталін-1-ілу або 5-фторнафталін-1-ілу;

і

ii) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з ізохінолін-1-ілу, ізохінолін-4-ілу,

ізохінолін-5-ілу, ізохінолін-8-ілу, хінолін-7-ілу, цинолін-4-ілу, імідазоло[1,2-a]піразин-8-ілу, фталазин-1-ілу, нафтиридин-5-ілу, тієно[3,2-c]піридин-4-ілу, фуро[3,2-c]піридин-4-ілу, фуро[2,3-c]піридин-7-ілу, хіноксалін-5-ілу, 1H-індазолілфуро[3,2-b]піридин-7-ілу, піразоло[1,5-a]піразин-4-ілу, хінолін-4-ілу, хінолін-5-ілу, 1-аміноізохінолін-4-ілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-ілу, бензо[d]тіазол-7-ілу, 1-гідроксіізохінолін-5-ілу, бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-ілу, тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, піразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, тієно[3,2-b]піридин-7-ілу, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-ілу, 1-аміно-8-фторізохінолін-4-ілу, 8-фторізохінолін-4-ілу, 1-ціаноізохінолін-5-ілу, піроло[2,1-f][1,2,4]триазін-4-ілу, 7-(1-гідроксіетил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, тієно[2,3-d]піримідин-4-ілу, тієно[2,3-c]піридин-7-ілу, 1,7-нафтиридин-5-ілу, піроло[1,2-a]піразин-1-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-амінокарбоніл-ізохінолін-4-ілу, бензо[d]тіазол-4-ілу, 8-фтор-1-гідроксіізохінолін-4-ілу, тієно[3,2-d]піримідин-4-ілу, 8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 3-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-оксо-хінолін-4-ілу, 8-амінохінолін-5-ілу, бензо[d]оксазол-4-ілу, 3-метилтієно[3,2-b]піридин-7-ілу, 1-(гідроксиметил)ізохінолін-4-ілу, (3R-гідроксипіролідин-1-ілу)ізохінолін-4-ілу, (1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-4-ілу, 2-(дифторметил)хінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-5-ілу, 1-гідроксіізохінолін-4-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 7-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 1-ціаноізохінолін-4-ілу, 1-(1(R)-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, хіназолін-4-ілу, 2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, тіазоло[5,4-d]піримідин-7-ілу, (6-N-оксидо-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, фуро[2,3-d]піримідин-4-ілу, 2-фторхінолін-5-іл, ізохінолін-5-ілу, бензо[d]ізотіазол-3-ілу, 7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, 1-(гідроксіетил)хінолін-4-ілу, 1-(метоксиметил)ізохінолін-4-ілу, 1-фторізохінолін-4-ілу, 1-(дифторметил)ізохінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-5-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2(R)-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-(амінокарбоніл)хінолін-4-ілу, 1H-індазол-7-ілу, 1-(1,4-діоксан-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-хлорізохінолін-4-ілу, 2-ціанохінолін-4-ілу, 8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-ілу, бензо[d]ізоксазол-3-ілу, 2-амінобензо[d]тіазол-7-ілу, 2-фторхінолін-5-ілу, 1,7-нафтиридин-4-ілу, імідазо[1,2-a]піразин-5-ілу, (N-(метил)формамідо)метил)ізохінолін-4-ілу, [1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 2-метилбензо[d]оксазол-7-ілу, 1,5-нафтиридин-4-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-індазол-3-ілу, 8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-(1,1-дифторетил)ізохінолін-4-ілу, 1-(1(^{x}S)-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 1-(метиламіно)ізохінолін-4-ілу, 4-фторхінолін-1-ілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридин-7-ілу, 5-фторхінолін-8-ілу, 6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-ілу, 8-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 1-(4-оксотетрагідрофуран-2R-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-(диметиламіно)ізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-7-ілу, 2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 2-метоксихінолін-4-ілу, імідазо[1,2-a]піримідин-5-ілу, 2-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, хінолін-5-ілу, 1-(1-етоксіетил)ізохінолін-4-ілу, 2-(азетидин-2-іл)хінолін-4-ілу, 2-метилбензо[d]тіазол-7-ілу, 2-ацетилхінолін-4-ілу, 1-(метилтіо)ізохінолін-4-ілу, 2-амінохінолін-5-ілу, 1-метоксіізохінолін-5-ілу, імідазо[1,2-b]піридазін-6-ілу, 1-(піролідин-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 4-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 1-ацетилізохінолін-5-ілу, 2-амінохінолін-5-ілу, 1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-етоксіізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-ілу, 1-аміноізохінолін-5-ілу, 1-метил-1H-індазол-4-ілу, 2-амінохінолін-4-ілу, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-ілу, 1-(азетидин-3-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-метилтієно[3,2-b]піридин-7-ілу, бензо[d][1,2,3]тіадіазол-4-ілу, 1-(1(S)-гідроксіетил)ізохінолін-5-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-8-ілу, 2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-ілу, 2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-ілу, 1-(1(R)-гідроксіетил)ізохінолін-5-ілу, 1,6-нафтиридин-4-ілу, 1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ілу, 2-амінокарбоніл-хінолін-5-ілу, 2-хлорхінолін-5-ілу, 2-хлорхінолін-4-ілу, 2-ціанохінолін-5-ілу, 1-аміноізохінолін-5-ілу, 2-метоксихінолін-5-ілу, 2-метилбензо[d]оксазол-4-ілу, 2-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 2-(азетидин-2-іл)хінолін-5-ілу, 1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-5-ілу, 1,5-біс(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, 8-фтор-1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (R)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (S)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 8-(3-гідроксіазетидин-1-іл)імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)піразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-5-ілу й 1-(1-трет-бутоксикарбонілазетидин-2-іл)ізохінолін-5-ілу;

R_2 являє собою трифторметил;

G_1 являє собою N або C(R_4);

G_2 являє собою N або C(R_3); таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;

R_3 вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано й хлору;

R_4 незалежно вибирають з групи, що складається з 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-карбокси-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, оксазол-2-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, 4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метоксикарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-амінокарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу й 1,3,4-оксадіазол-2-ілу;

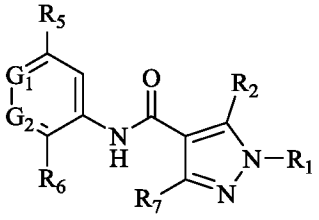
R_5 являє собою водень, хлор, бром або ціано;

R_6 являє собою водень або метил;

R_7 являє собою водень;

або її енантіомерна, діастереомерна або фармацевтично прийнятна сольова форма.

Варіанти втілення цього винаходу включають сполуку формули (I)



,Формула (I)

де

R_1 незалежно вибирають з групи, що складається з

i) нафталін-1-ілу, 4-аміно-нафталін-1-ілу, 4-фторнафталін-1-ілу або 5-фторнафталін-1-ілу;

і

ii) гетероарил, який вибирають з групи, що складається з тієно[3,2-c]піридин-4-ілу, ізохінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-4-ілу, фуро[3,2-c]піридин-4-ілу, хінолін-5-ілу, фуро[2,3-c]піридин-7-ілу, бензофуран-4-ілу, 1,7-нафтиридин-5-ілу, піроло[1,2-a]піразин-1-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-амінокарбоніл-ізохінолін-4-ілу, піроло[1,2-a]піразин-1-ілу, бензо[d]тіазол-4-ілу, 8-фтор-1-гідроксіізохінолін-4-ілу, тієно[3,2-d]піримідин-4-ілу, 8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 3-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-аміноізохінолін-4-ілу, 1-оксо-хінолін-4-ілу, 8-амінохінолін-5-ілу, бензо[d]оксазол-4-ілу, 3-метилтієно[3,2-b]піридин-7-ілу, 1-(гідроксиметил)ізохінолін-4-ілу, (3R-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 8-фторізохінолін-4-ілу, 2-(дифторметил)хінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-5-ілу, 1-гідроксіізохінолін-4-ілу, бензо[d]тіазол-4-ілу, 1-аміноізохінолін-4-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 7-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 1-ціаноізохінолін-4-ілу, 1-(1(R)-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, хіназолін-4-ілу, 2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, тіазоло[5,4-d]піримідин-7-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-ілу, (6-N-оксидо-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, фуро[2,3-d]піримідин-4-ілу, 2-фторхінолін-5-ілу, ізохінолін-5-ілу, бензо[d]ізотіазол-3-ілу, 7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, 8-фтор-1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-іл, (R)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (S)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 8-(3-гідроксіазетидин)-1-іл)імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)піразоло [1,5-a]піридин-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-5-ілу й 1-(гідроксіетил)хінолін-4-ілу;

R_2 являє собою трифторметил;

G_1 являє собою N або C(R_4);

G_2 являє собою N або C(R_3); таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;

R_3 вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано й хлору;

R_4 незалежно вибирають з групи, що складається з 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-карбокси-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, оксазол-2-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, 4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метоксикарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-амінокарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу й 1,3,4-оксадіазол-2-ілу;

R_5 являє собою водень, хлор або ціано;

R_6 являє собою водень або метил;

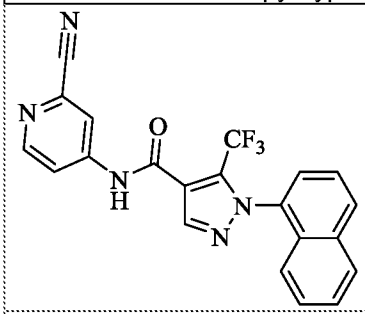
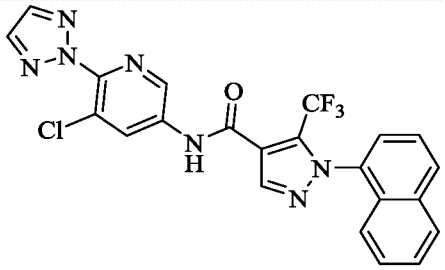
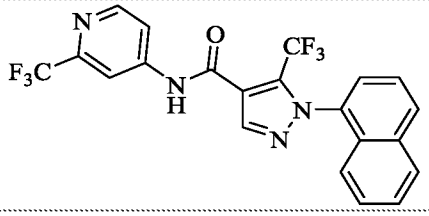
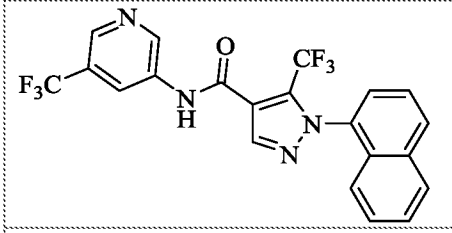
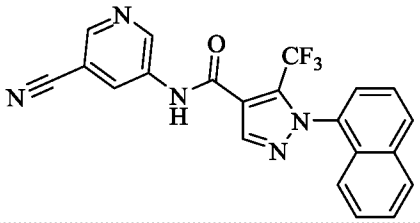
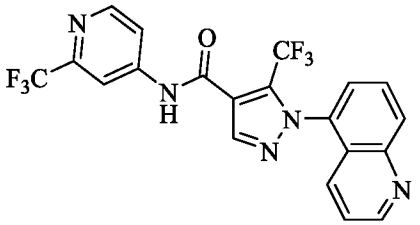
R_7 являє собою водень;

або її енантіомерна, діастереомерна або фармацевтично прийнятна сольова форма.

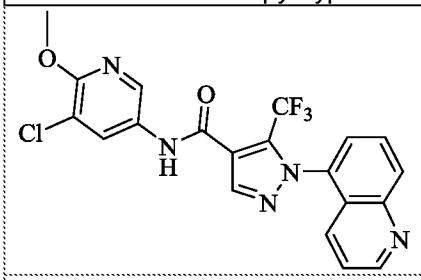
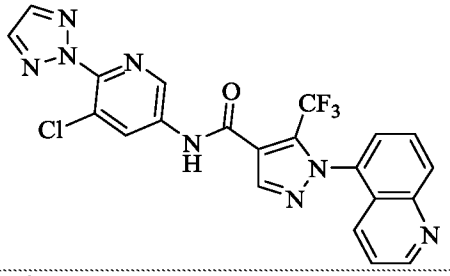
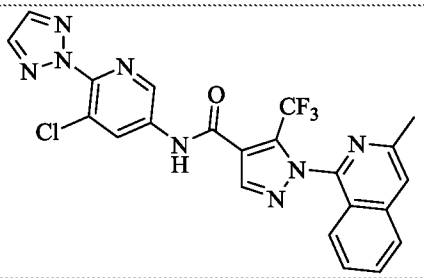
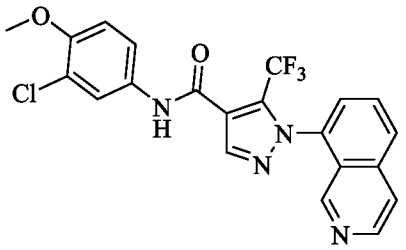
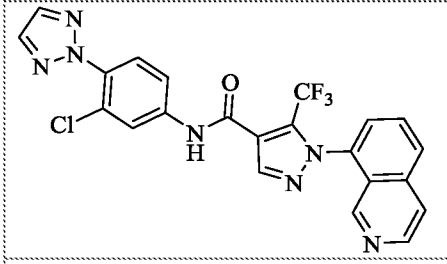
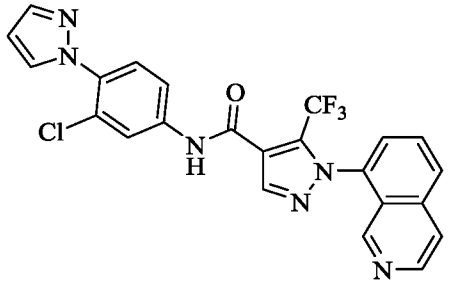
Додаткові варіанти втілення цього винаходу включають сполуки формули (I), як визначено в цьому документі, або їхні енантіомерні, діастереомерні, сольватні або фармацевтично

прийнятні сольові форми, приклади яких наведені в таблиці 1 нижче.

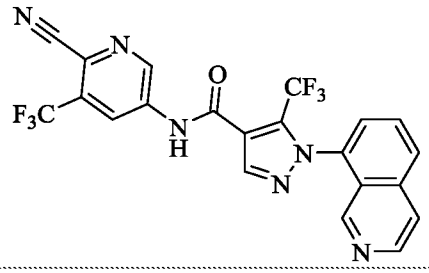
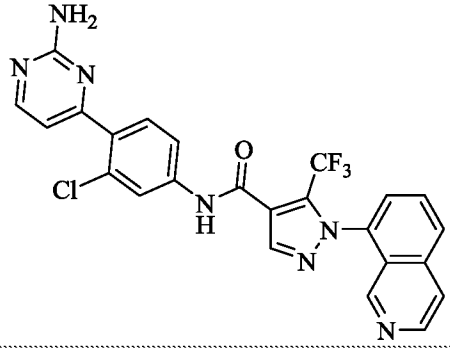
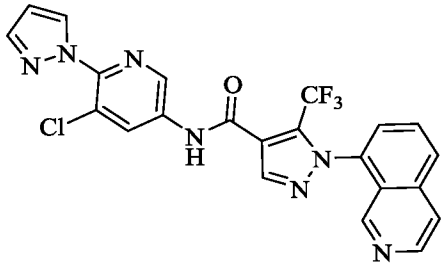
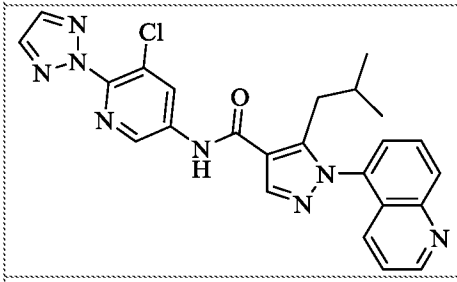
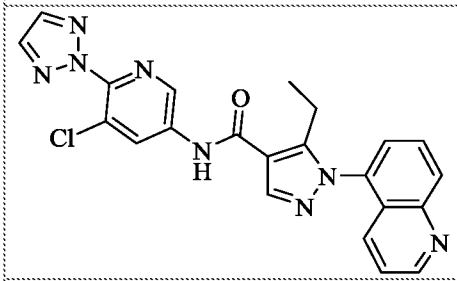
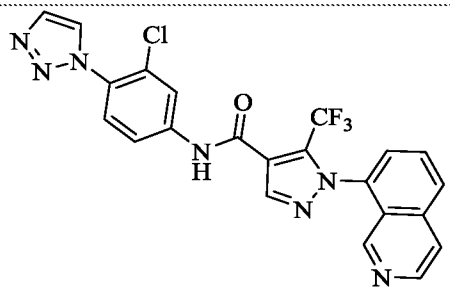
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	1	N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	2	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	3	1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	4	1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	5	N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	6	1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

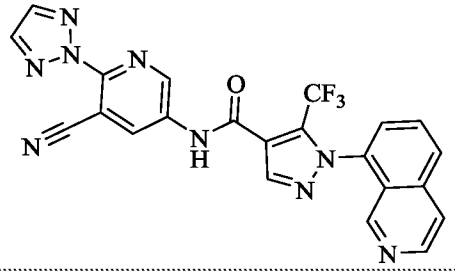
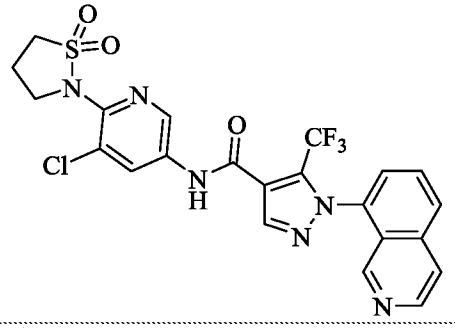
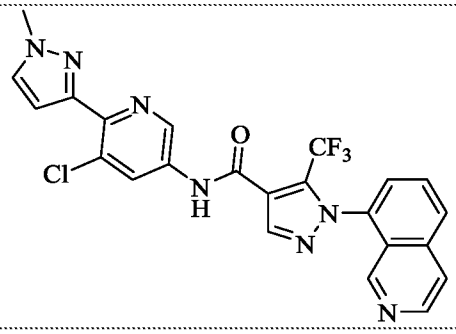
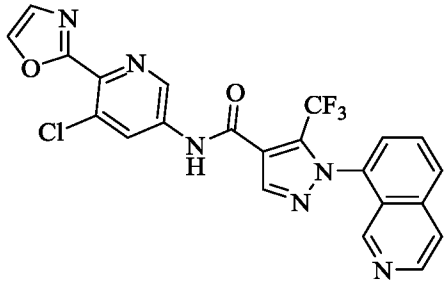
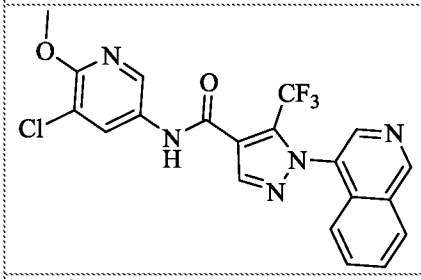
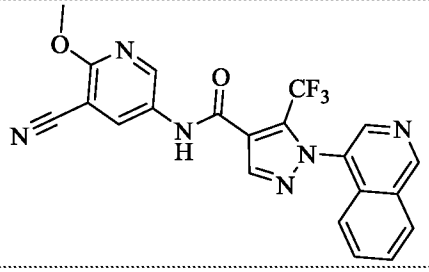
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	7	N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	8	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	9	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	10	N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	11	N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	12	N-(3-хлор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

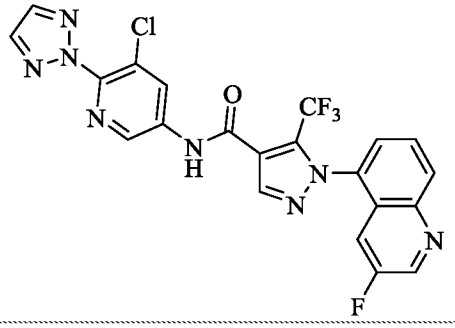
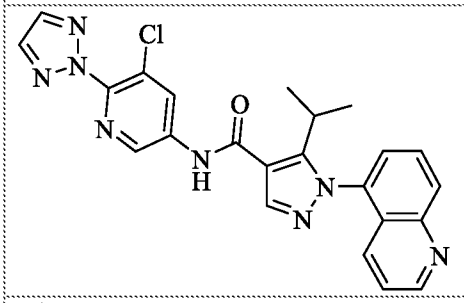
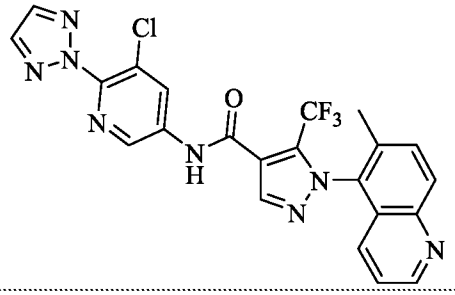
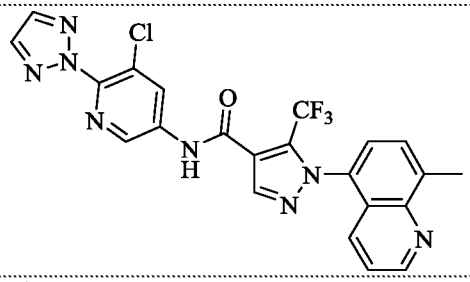
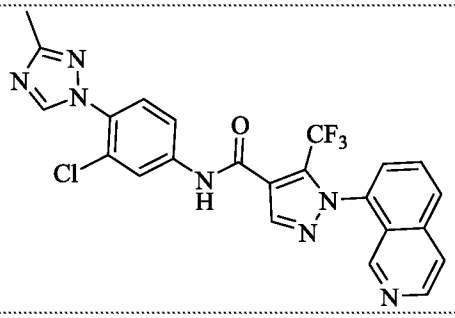
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	13	N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	14	N-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-хлорфеніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	15	N-(5-хлор-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	16	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ізобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	17	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	18	N-(3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

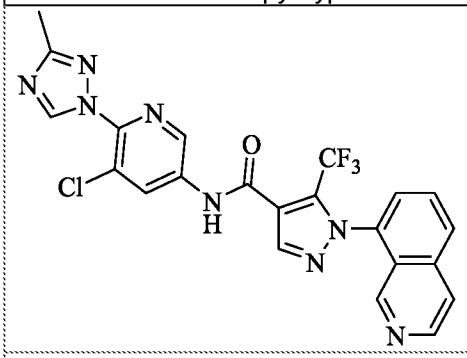
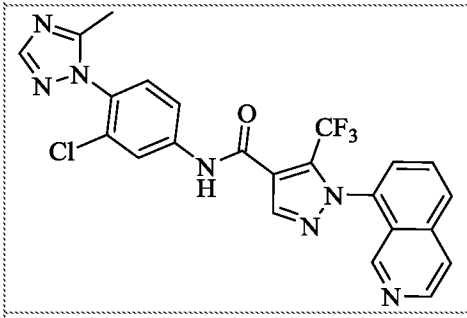
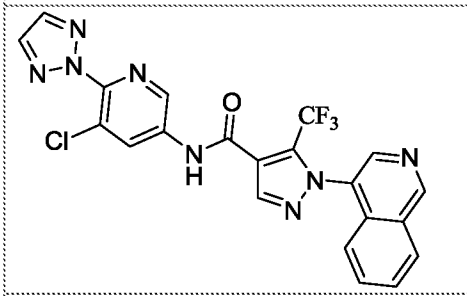
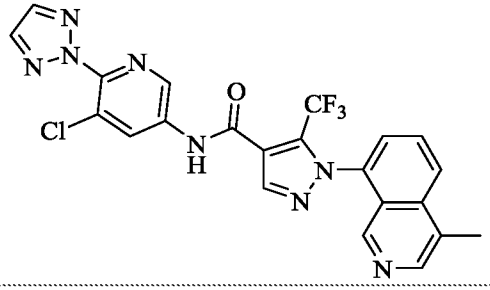
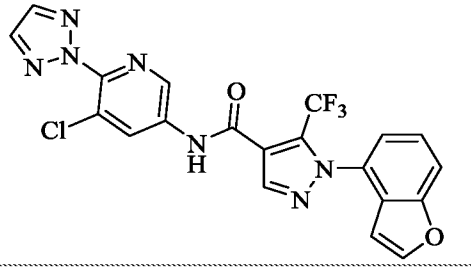
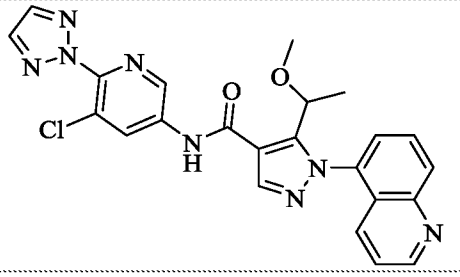
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	19	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	20	N-(5-хлор-6-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	21	N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	22	N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	23	N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	24	N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

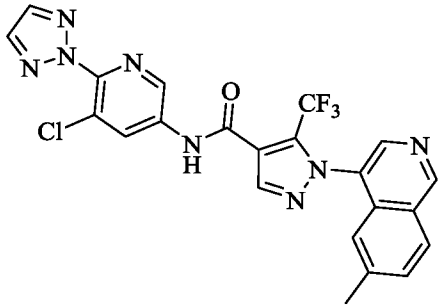
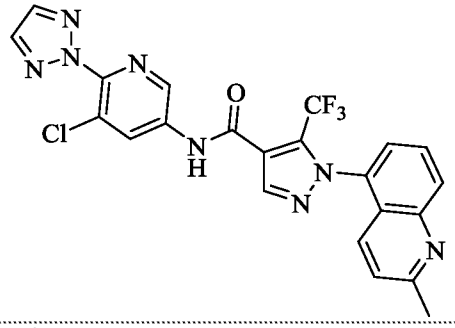
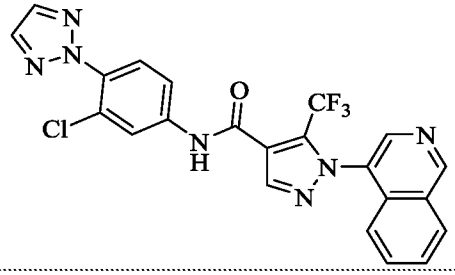
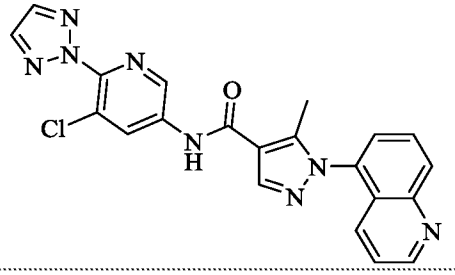
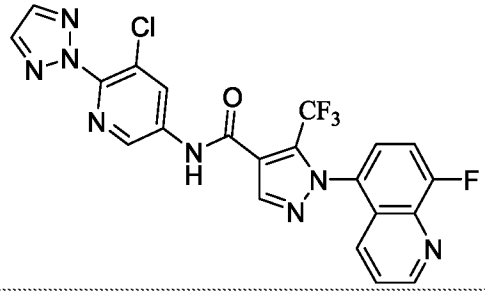
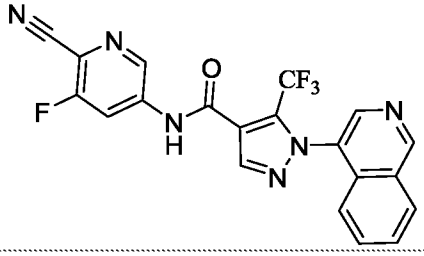
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	25	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	26	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ізопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	27	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	28	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	29	N-(3-хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

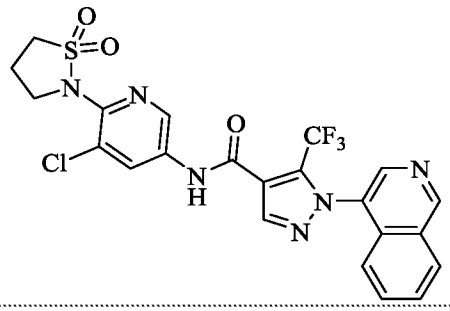
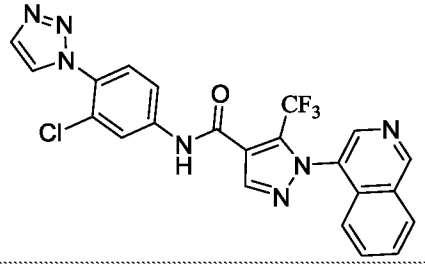
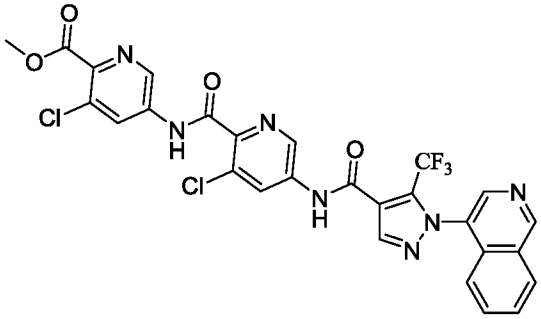
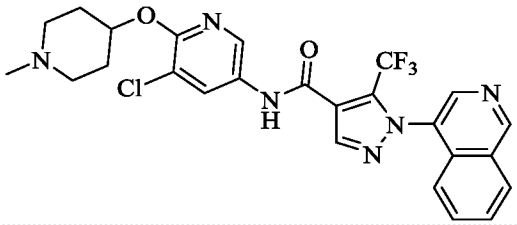
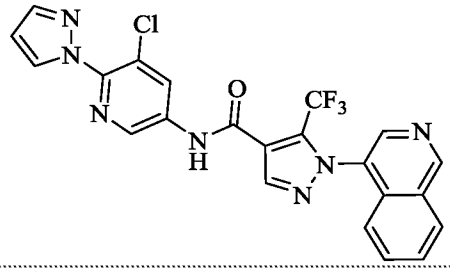
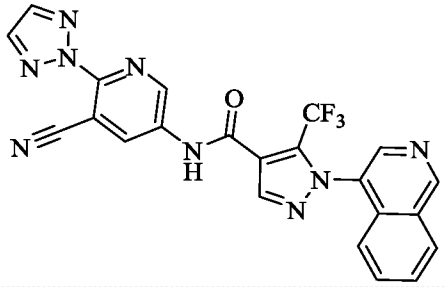
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	30	N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	31	N-(3-хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	32	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	33	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-метилізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	34	1-(бензофуран-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	35	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(1-метоксіетил)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

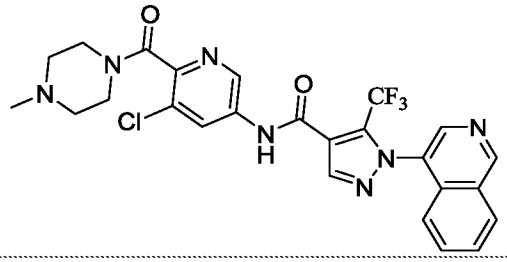
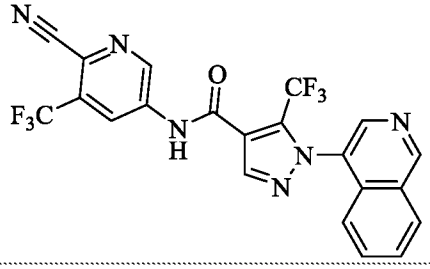
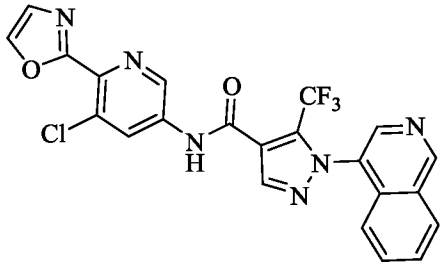
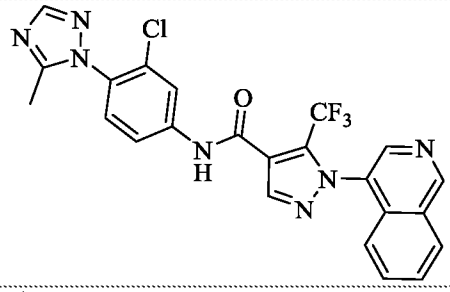
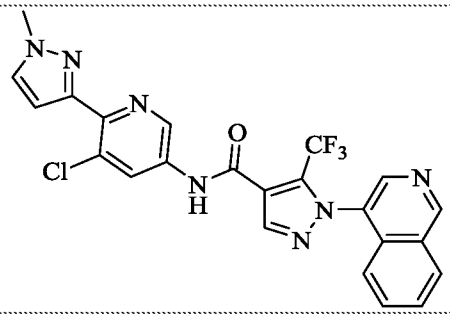
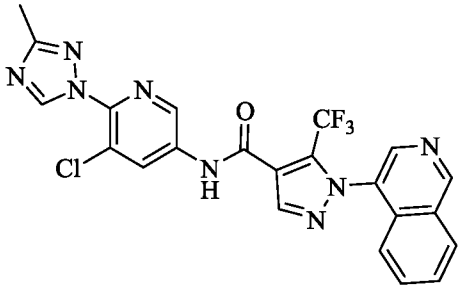
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	36	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	37	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	38	N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	39	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	40	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	41	N-(6-ціано-5-фторпірідін-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

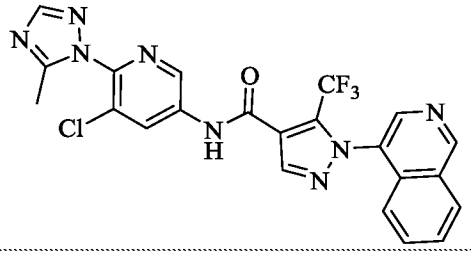
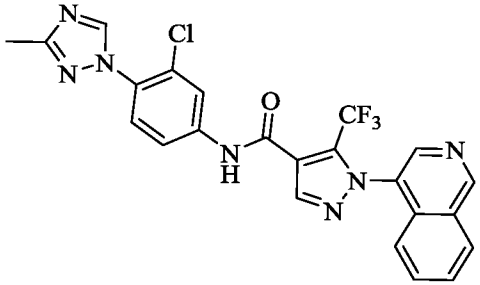
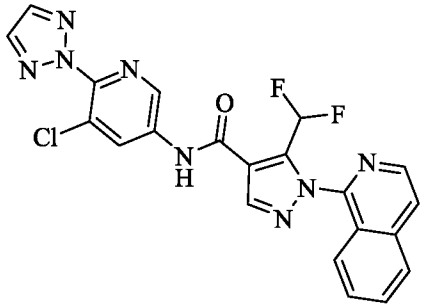
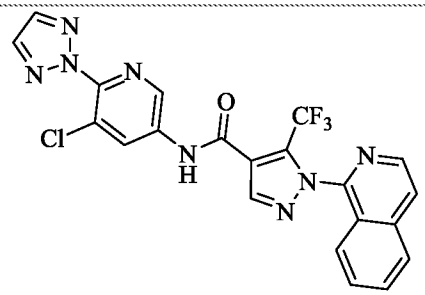
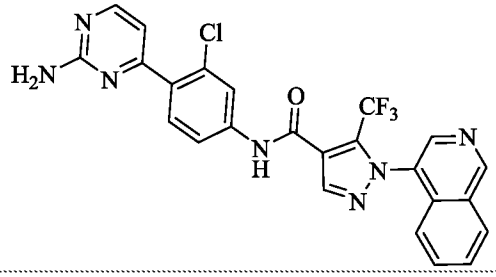
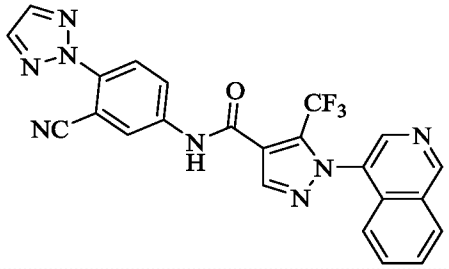
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	42	N-(5-хлор-6-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	43	N-(3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	44	метил 3-хлор-5-(3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамідо)піколінат
	45	N-(5-хлор-6-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	46	N-(5-хлор-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	47	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

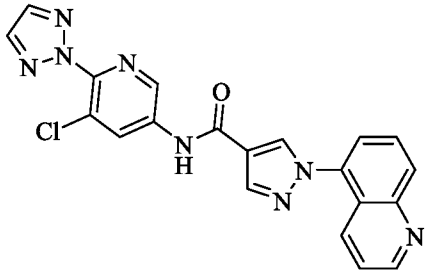
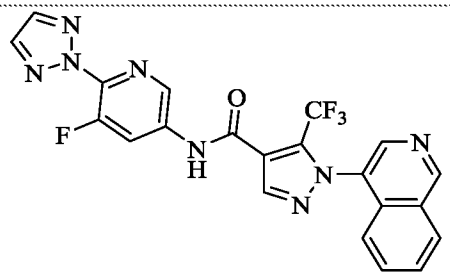
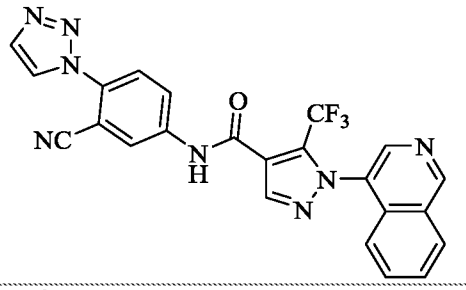
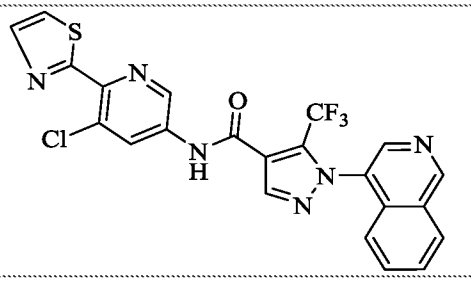
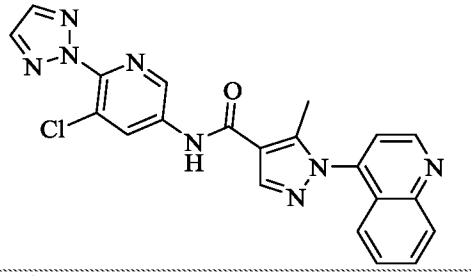
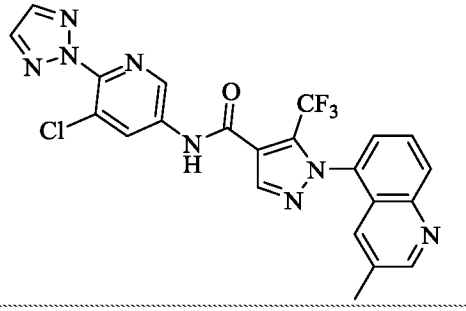
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	48	N-(5-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	49	N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	50	N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	51	N-(3-хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	52	N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	53	N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

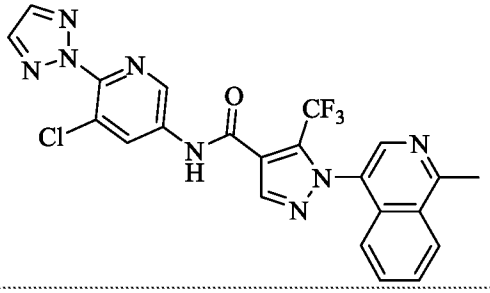
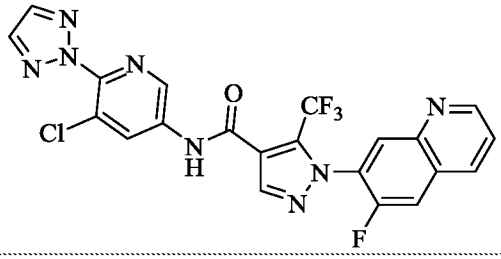
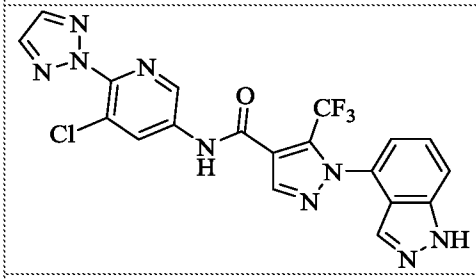
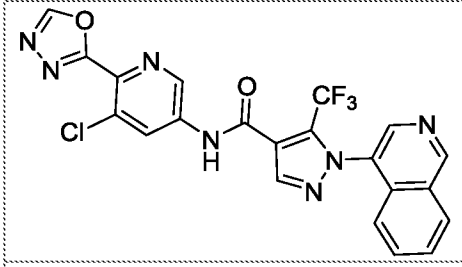
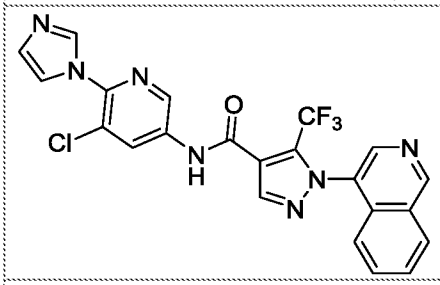
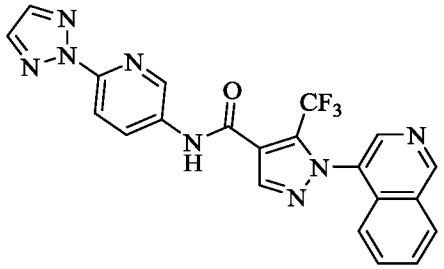
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	54	N-(5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	55	N-(3-хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	56	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(дифторметил)-1-(ізохінолін-1-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	57	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	58	N-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-хлорфеніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	59	N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

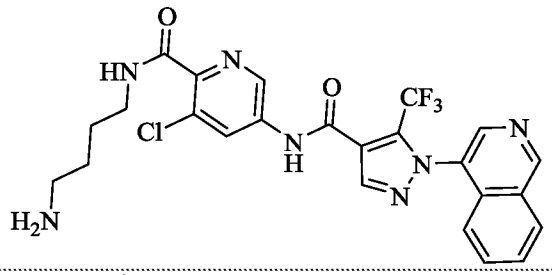
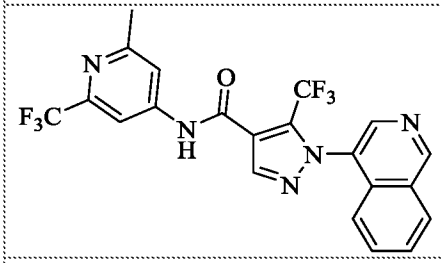
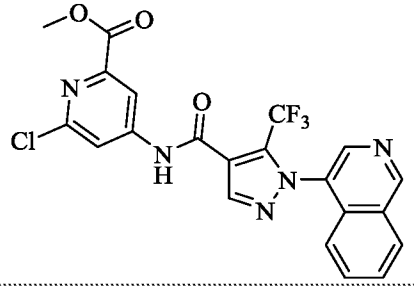
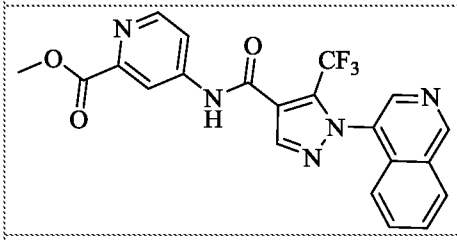
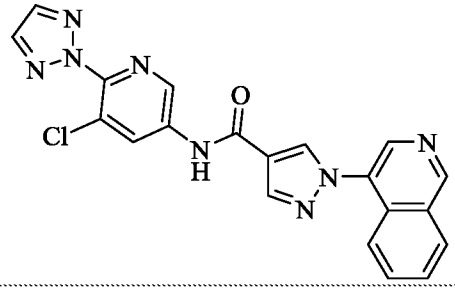
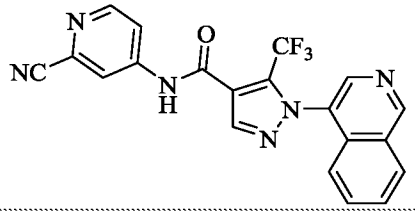
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	60	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	61	N-(5-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	62	N-(3-ціано-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	63	N-(5-хлор-6-(тіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	64	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	65	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

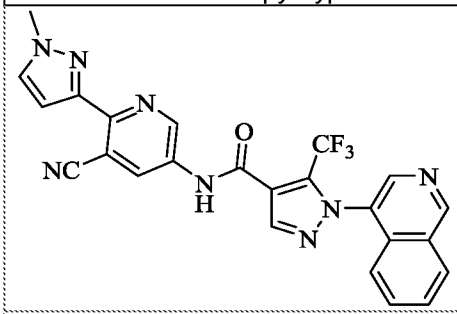
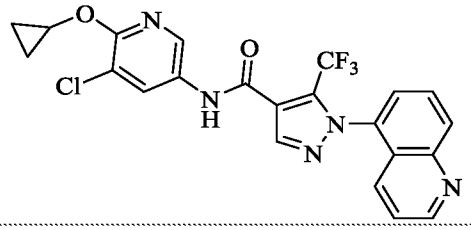
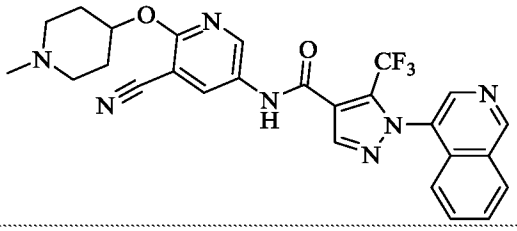
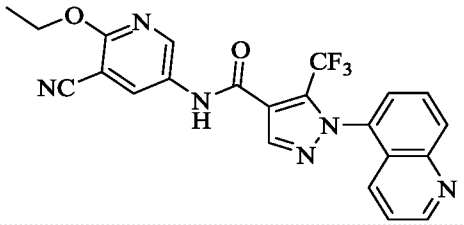
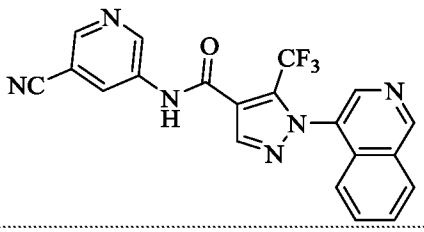
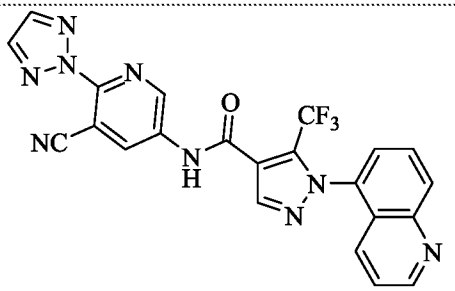
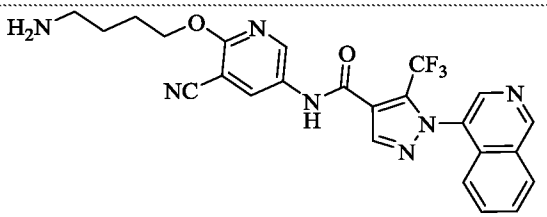
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	66	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	67	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-фторхінолін-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	68	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-індазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	69	N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	70	N-(5-хлор-6-(1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	71	N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

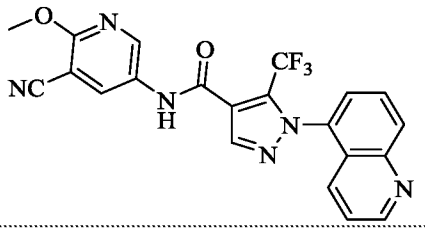
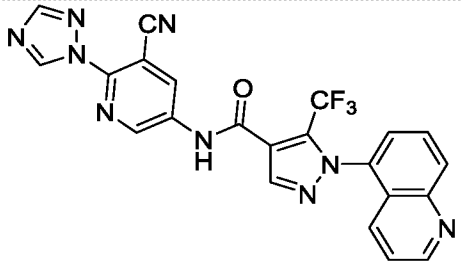
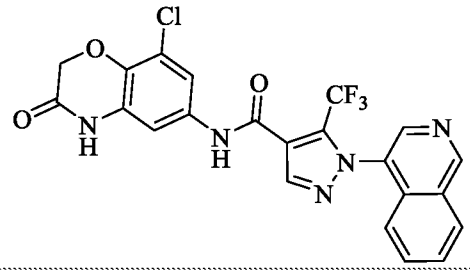
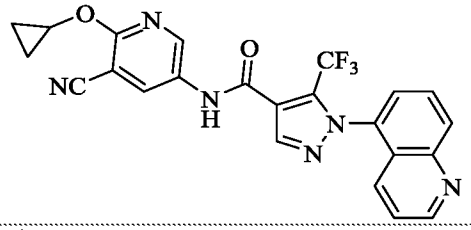
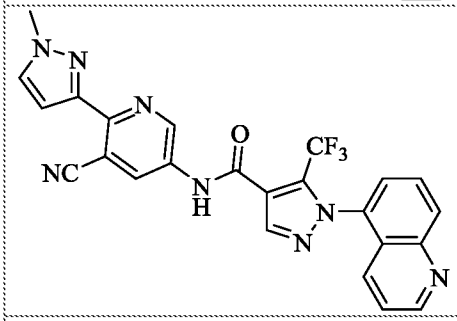
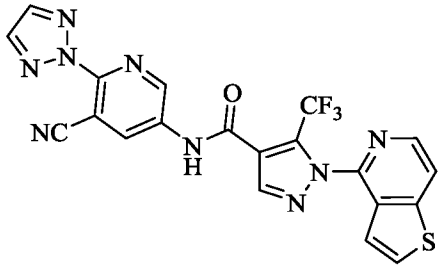
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	72	N-(4-амінобутил)-3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід
	73	1-(ізохінолін-4-іл)-N-(2-метил-6-(трифторметил)піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	74	метил 6-хлор-4-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат
	75	метил 4-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат
	76	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	77	N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

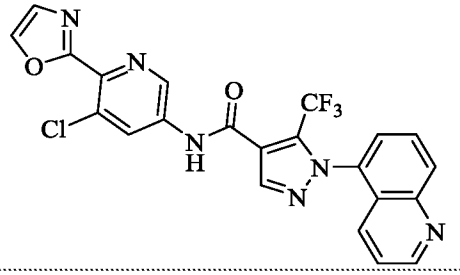
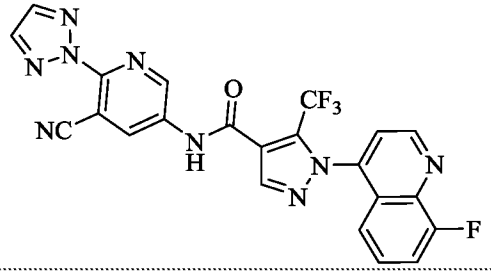
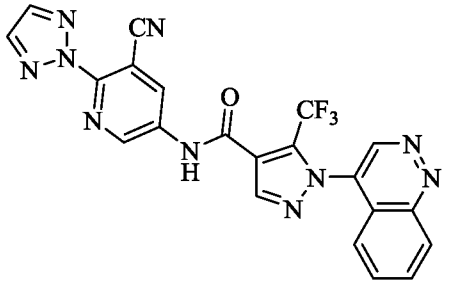
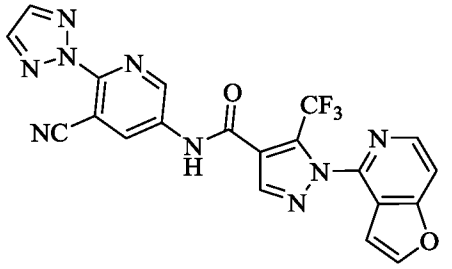
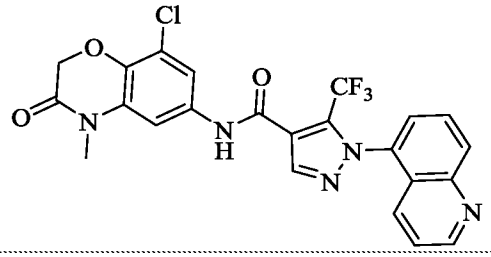
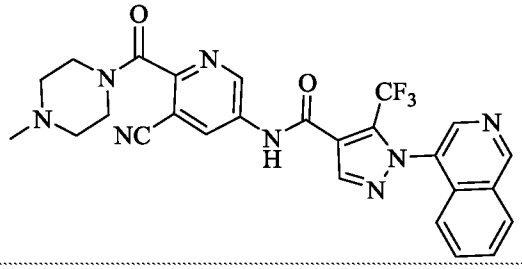
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	78	N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	79	N-(5-хлор-6-циклопропоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	80	N-(5-ціано-6-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	81	N-(5-ціано-6-етоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	82	N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	83	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	84	N-(6-(4-амінобутокси)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

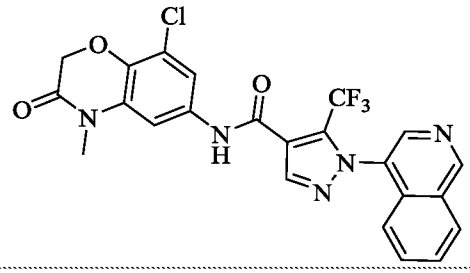
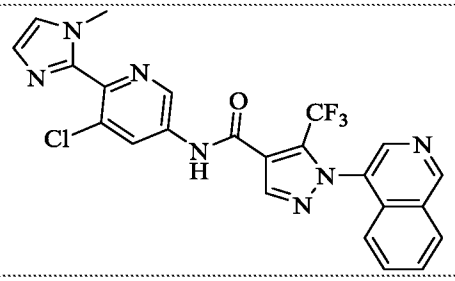
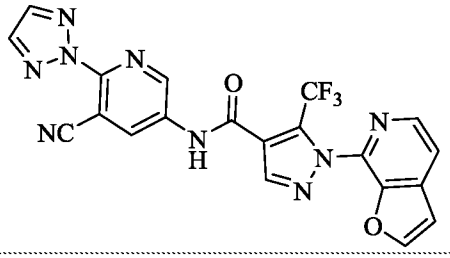
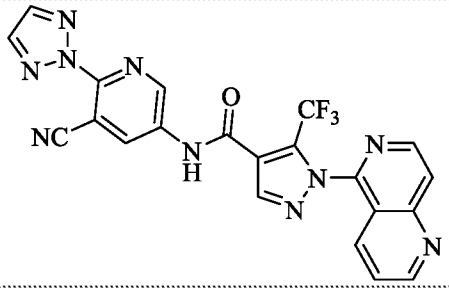
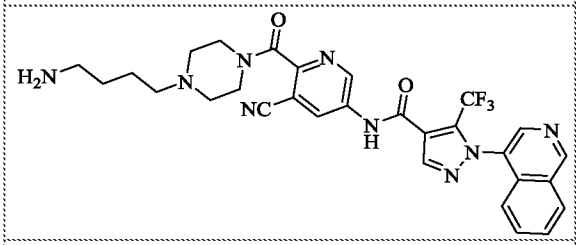
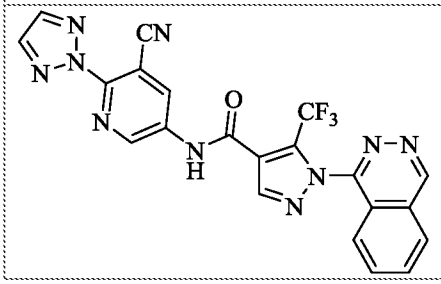
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	85	N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	86	N-(5-ціано-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	87	N-(8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	88	N-(5-ціано-6-циклопропоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	89	N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	90	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

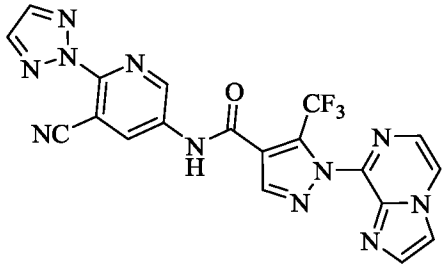
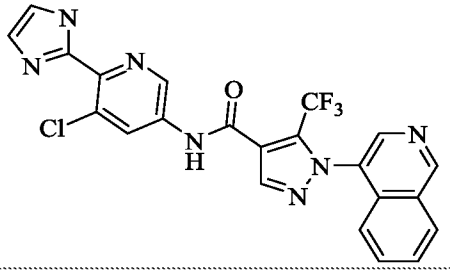
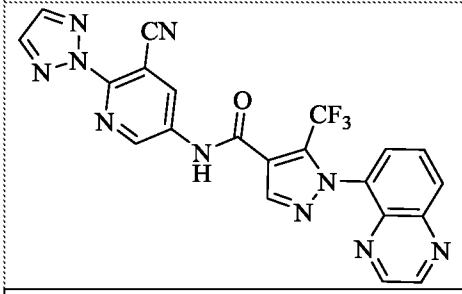
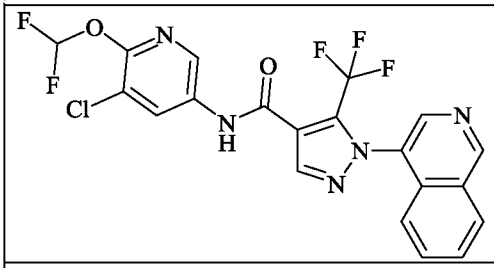
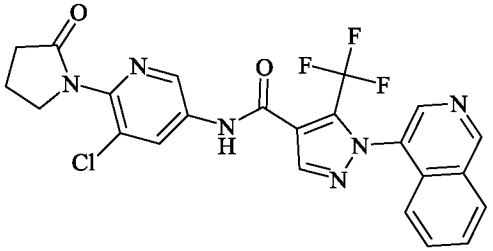
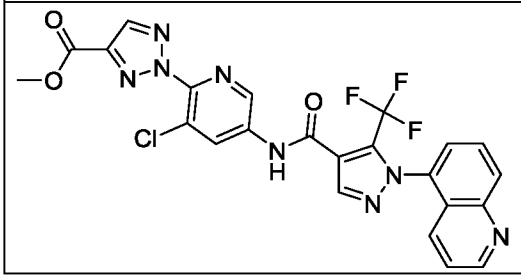
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	91	N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	92	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	93	1-(цинолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	94	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	95	N-(8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	96	N-(5-ціано-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

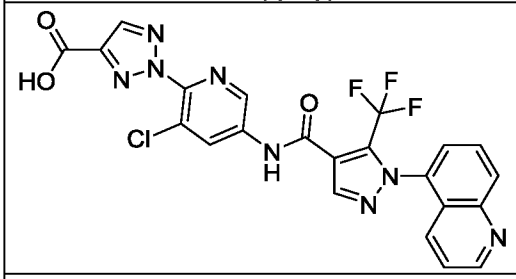
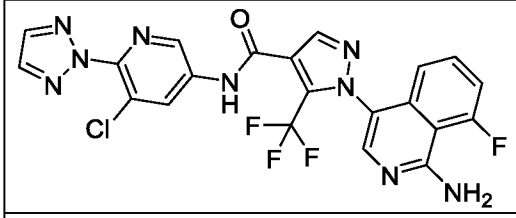
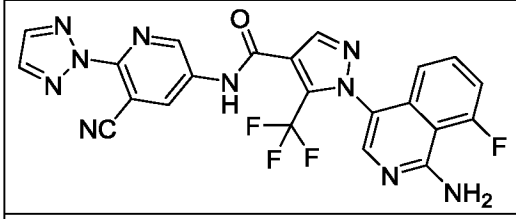
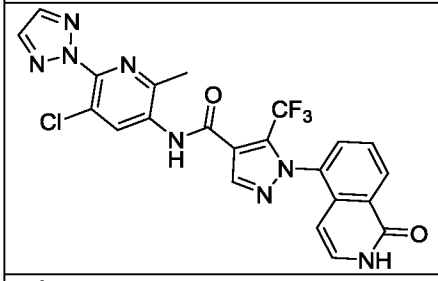
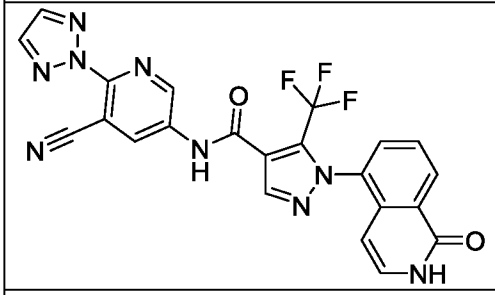
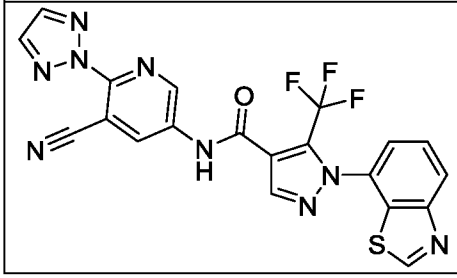
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	97	N-(8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	98	N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	99	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	100	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,6-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	101	N-(6-(4-(4-амінобутил)піперазин-1-карбоніл)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	102	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фталазин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

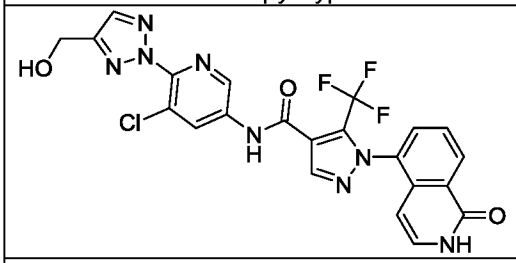
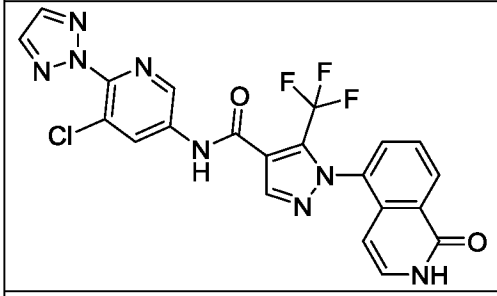
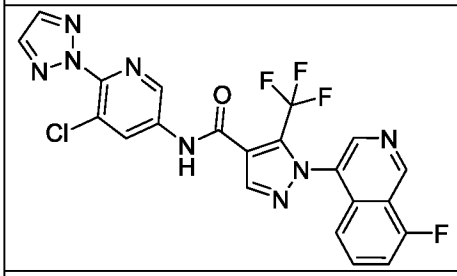
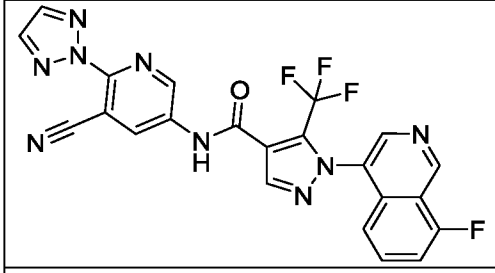
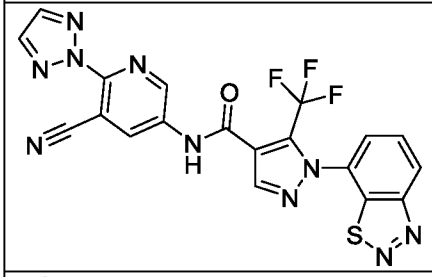
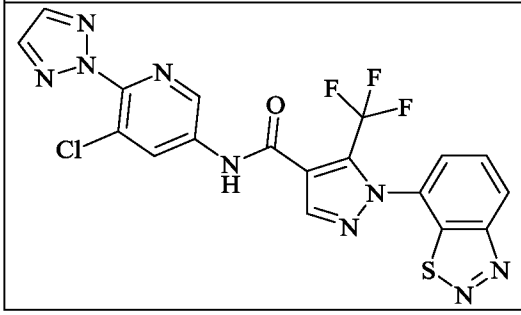
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	103	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-а]піразин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	104	N-(5-хлор-6-(1H-імідазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	105	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хіноксалін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	106	N-(5-хлор-6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	107	N-(5-хлор-6-(2-оксопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	108	метил-2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат

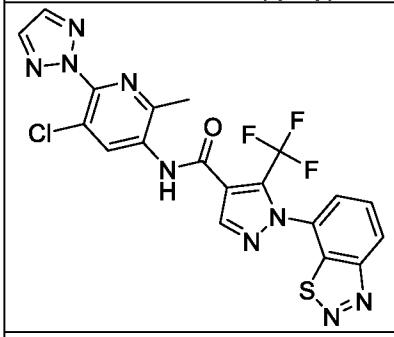
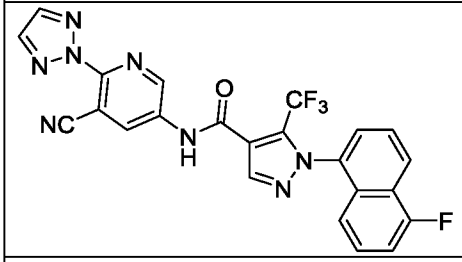
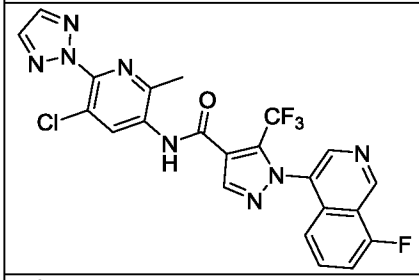
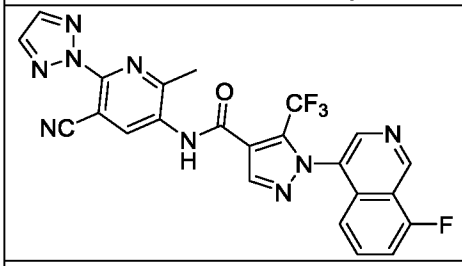
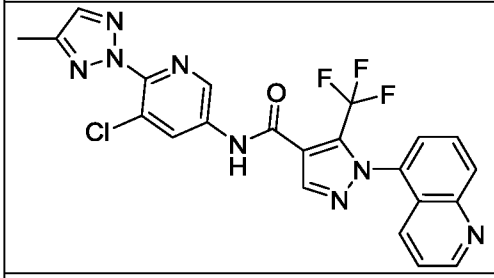
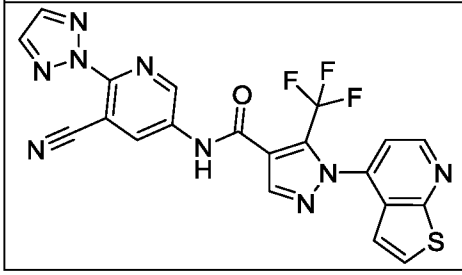
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	109	2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота
	110	1-(1-аміно-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	111	1-(1-аміно-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	112	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	113	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	114	1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

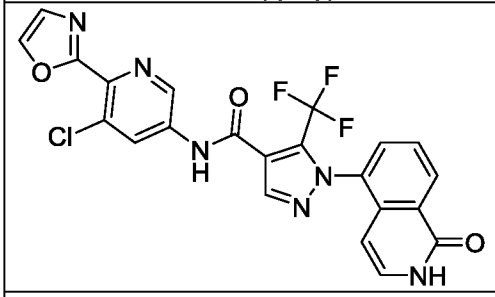
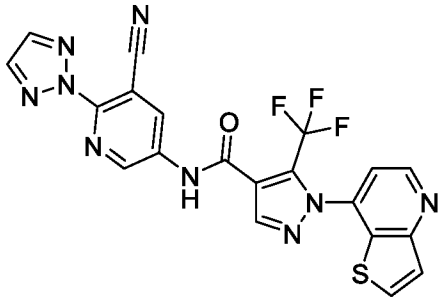
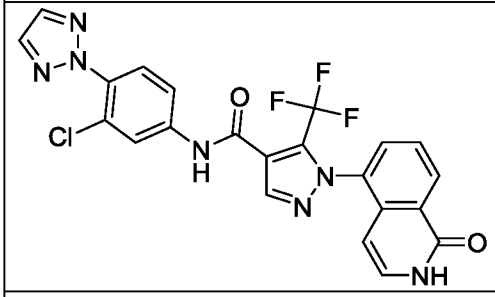
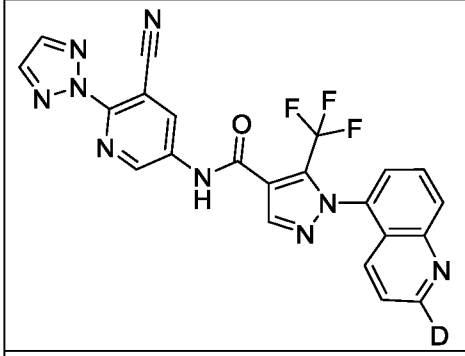
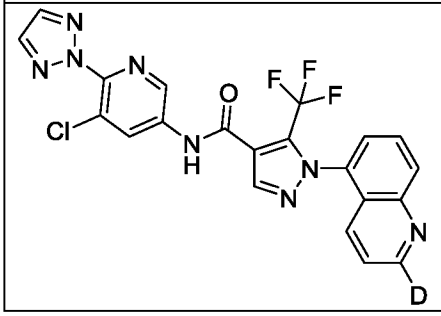
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	115	N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	116	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	117	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	118	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	119	1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	120	1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

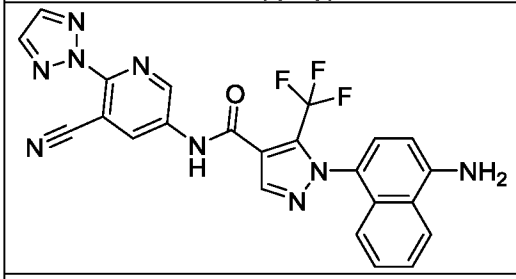
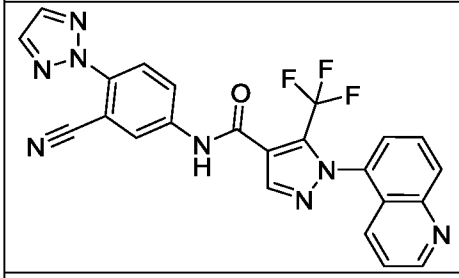
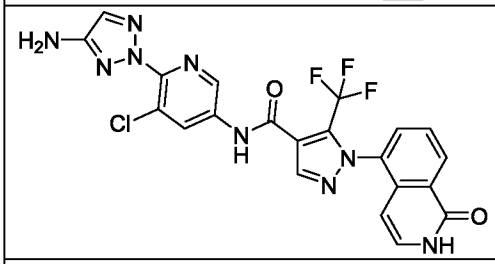
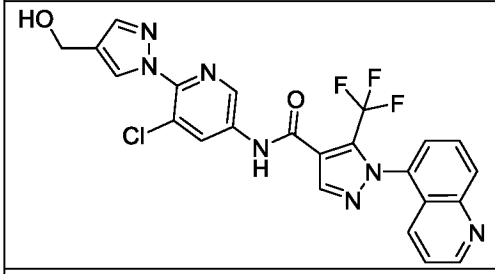
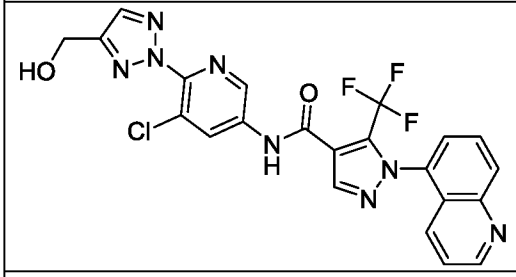
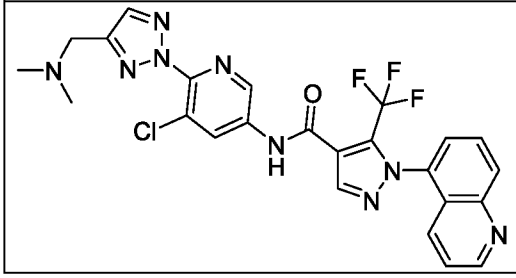
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	121	1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	122	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(5-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	123	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	124	N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	125	N-(5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	126	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

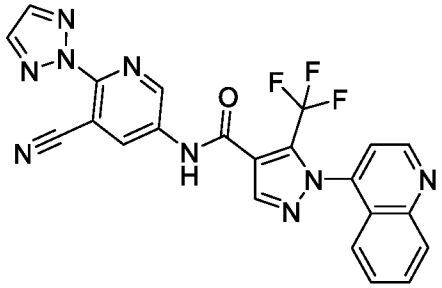
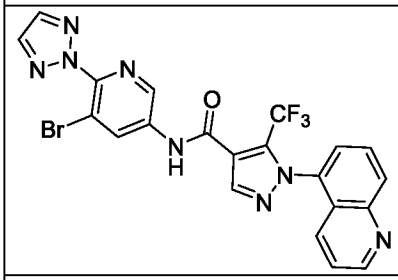
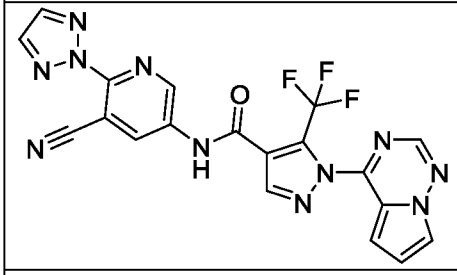
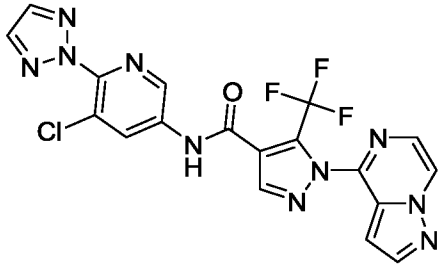
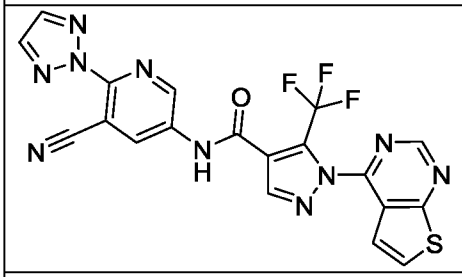
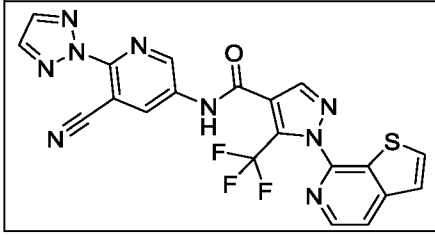
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	127	N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	128	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	129	N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	130	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	131	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

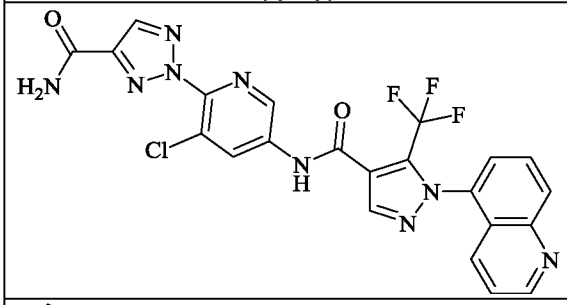
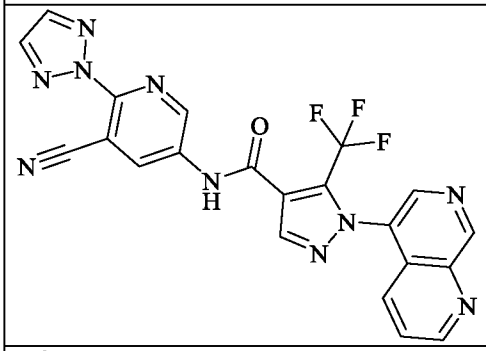
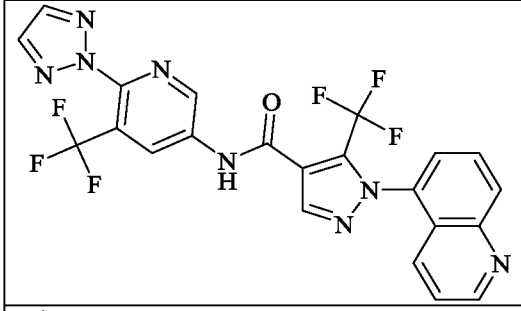
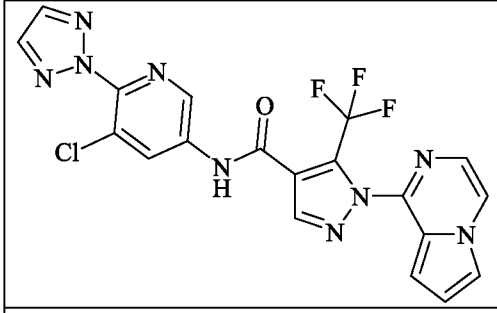
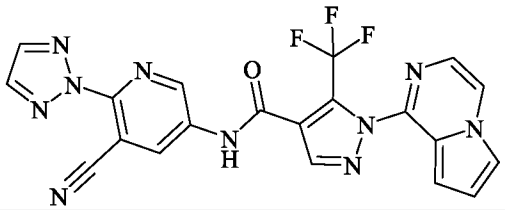
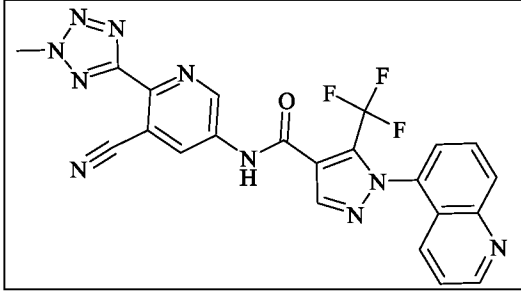
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	132	1-(4-амінонафталін-1-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	133	N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	134	N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	135	N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	136	N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	137	N-(5-хлор-6-(4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

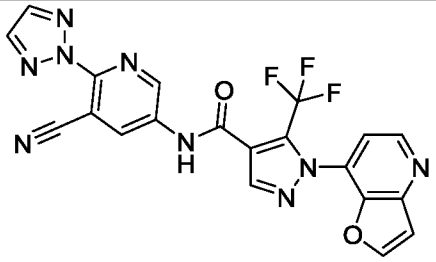
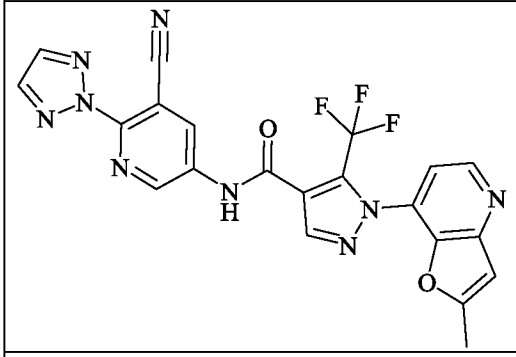
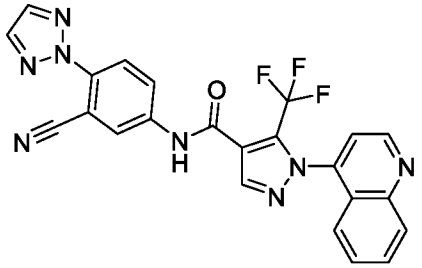
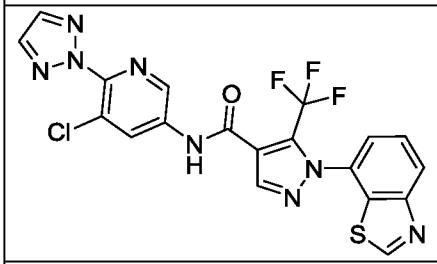
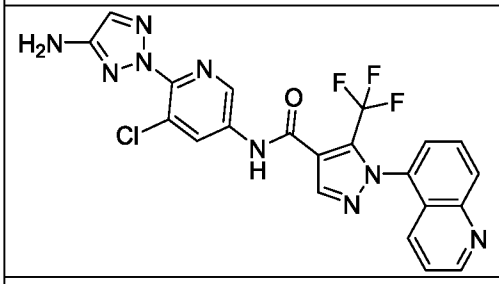
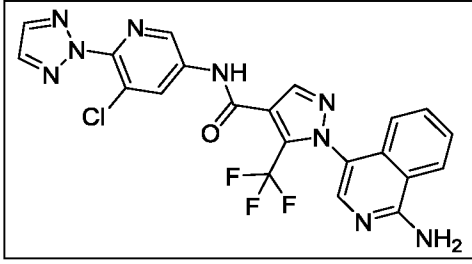
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	138	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	139	N-(5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	140	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	141	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	142	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	143	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

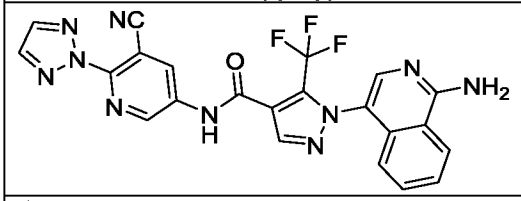
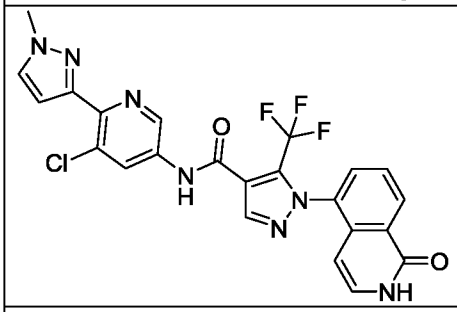
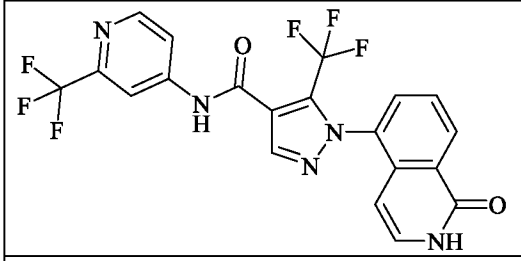
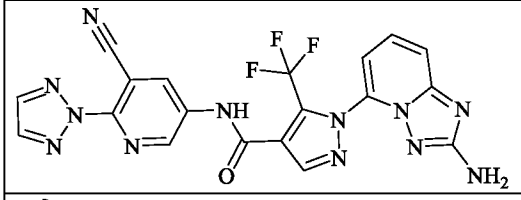
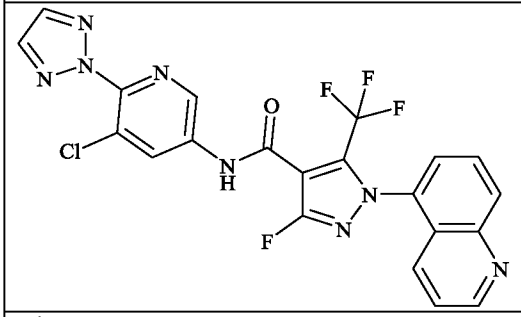
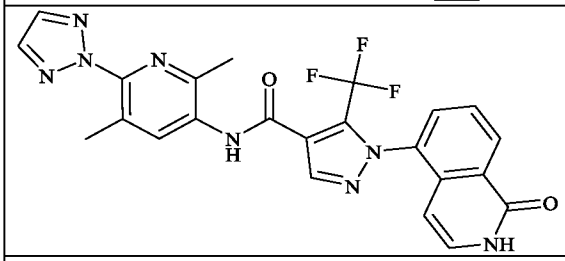
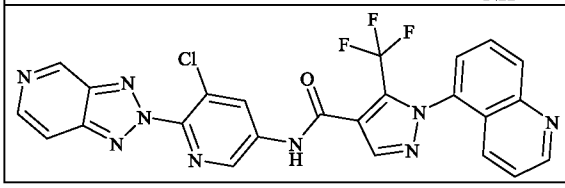
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	144	2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід
	145	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,7-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	146	N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	147	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	148	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	149	N-(5-ціано-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

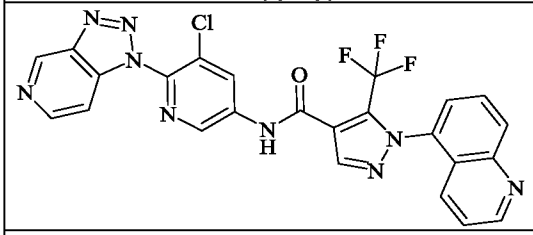
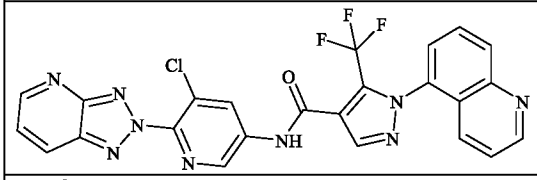
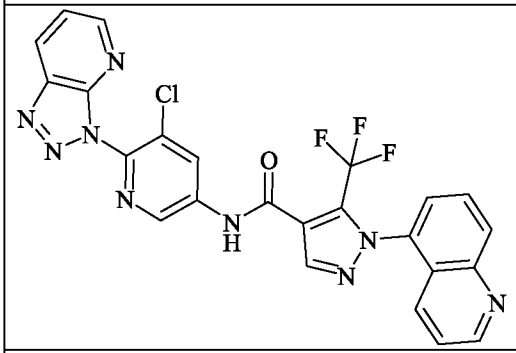
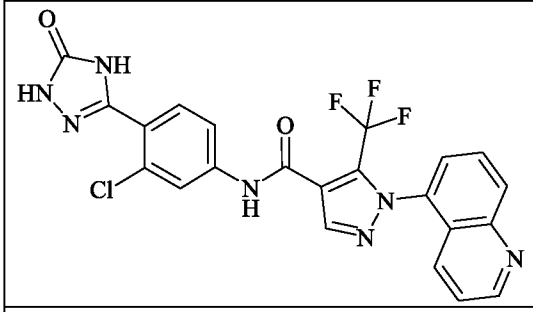
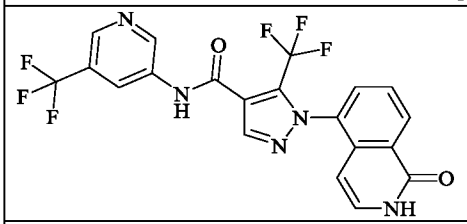
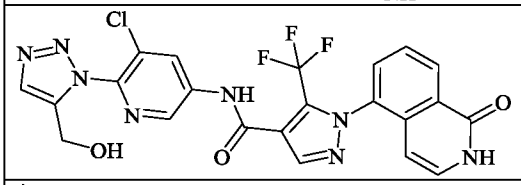
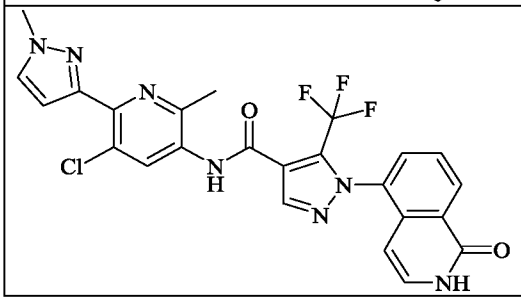
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	150	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	151	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	152	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фтор-2-метоксифеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	153	1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	154	N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	155	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

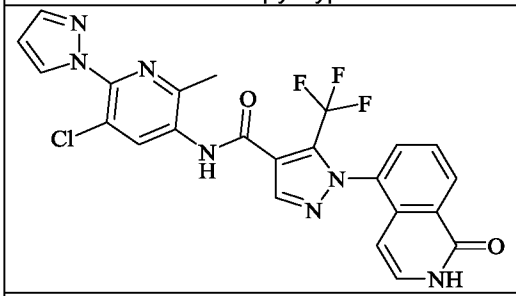
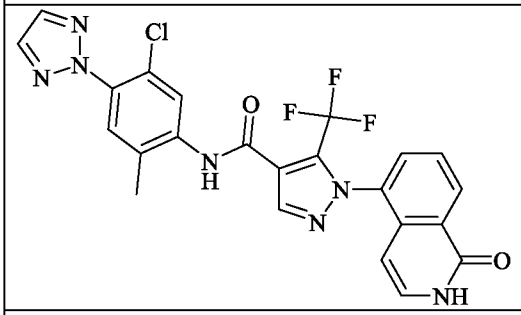
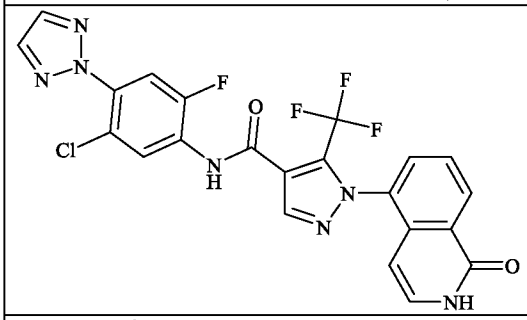
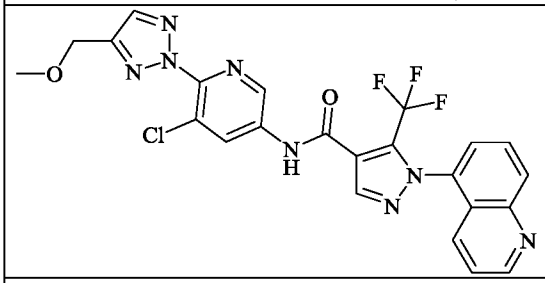
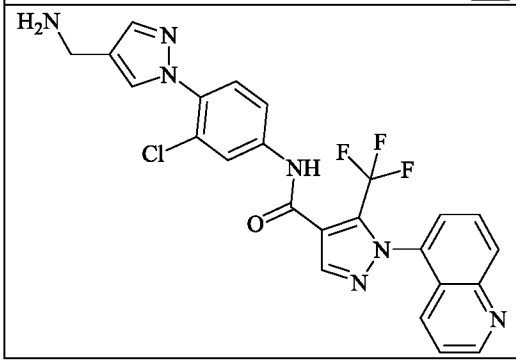
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	156	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	157	N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	158	1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	159	1-(2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	160	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	161	N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	162	N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

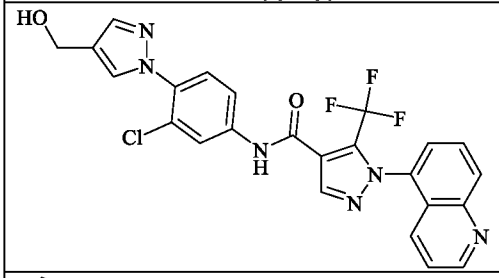
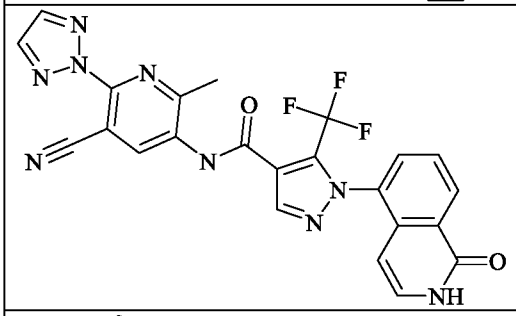
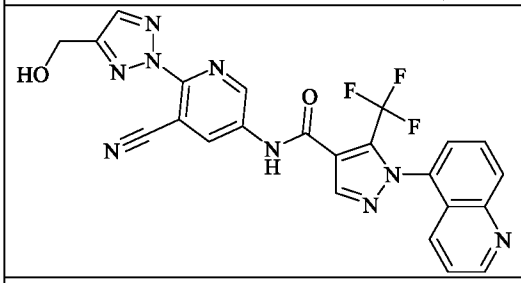
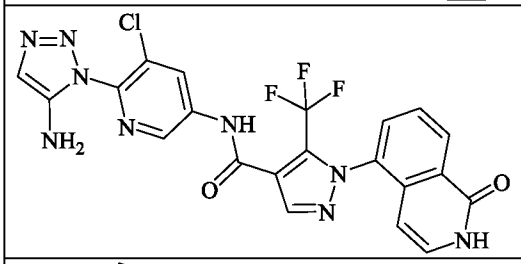
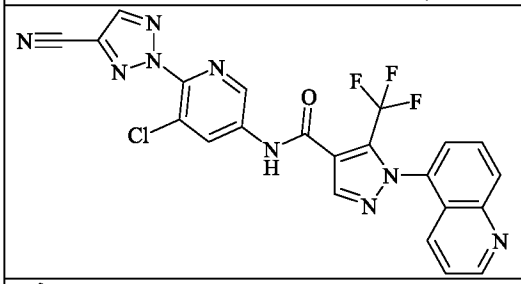
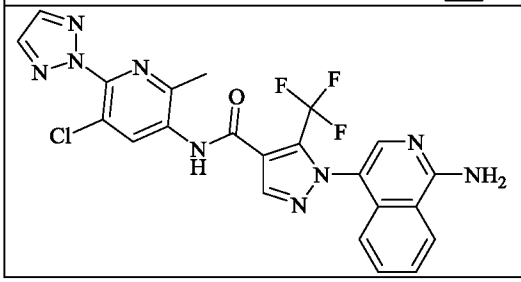
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	163	N-(6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	164	N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	165	N-(6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	166	N-(3-хлор-4-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	167	1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	168	N-(5-хлор-6-(5-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	169	N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

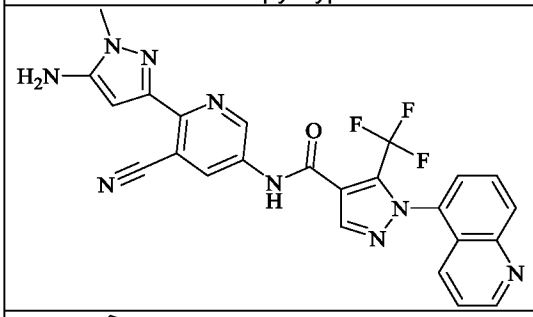
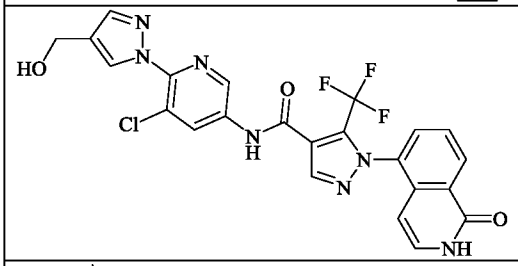
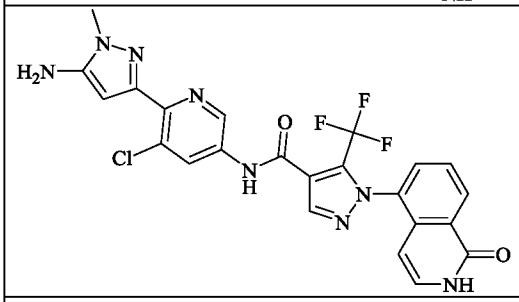
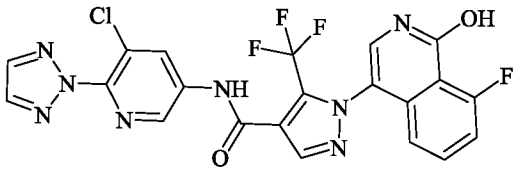
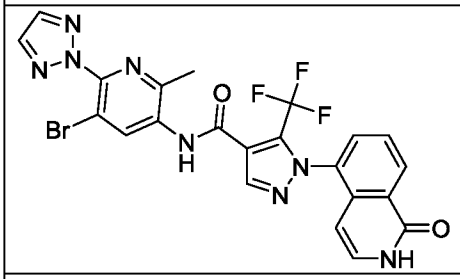
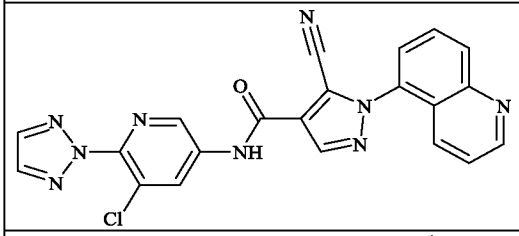
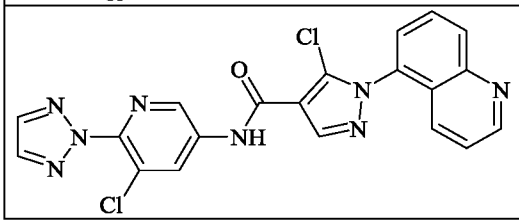
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	170	N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	171	N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	172	N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	173	N-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	174	N-(4-(4-(амінометил)-1H-піразол-1-іл)-3-хлорфеніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

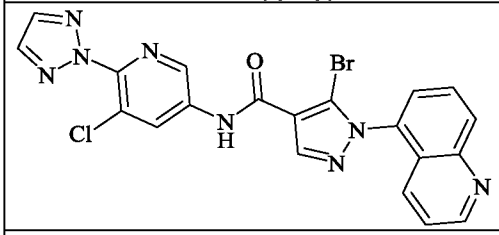
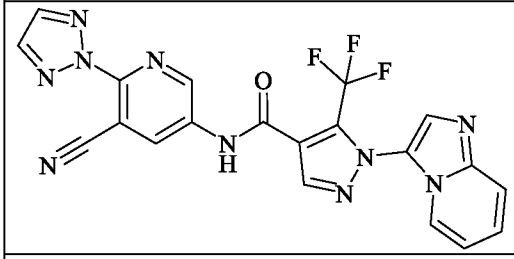
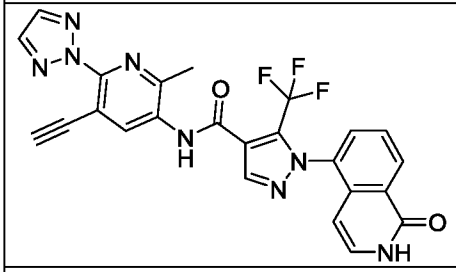
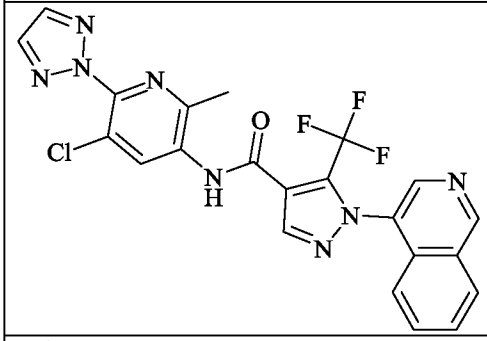
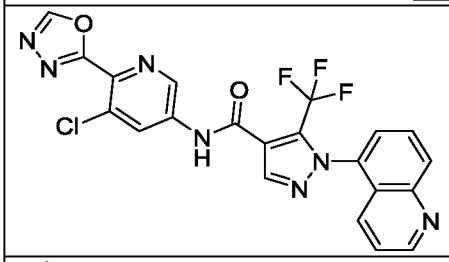
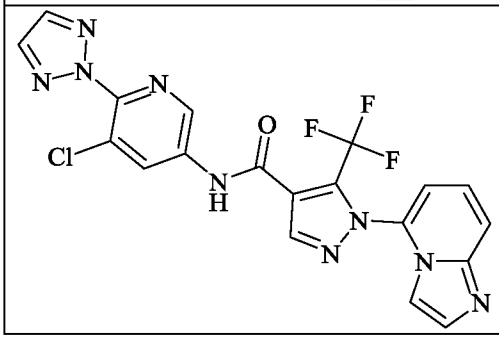
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	175	N-(3-хлор-4-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	176	N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	177	N-(5-ціано-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	178	N-(6-(5-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	179	N-(5-хлор-6-(4-ціано-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	180	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

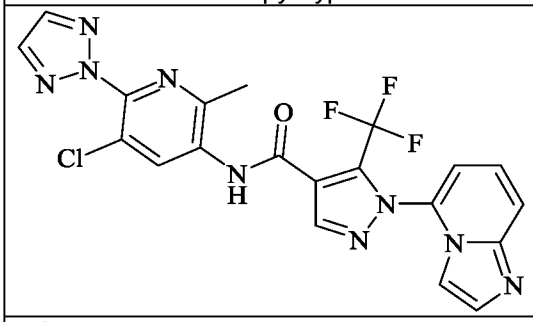
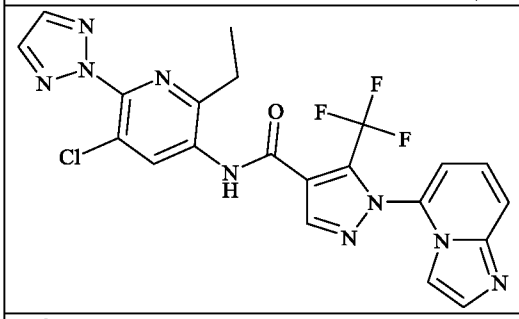
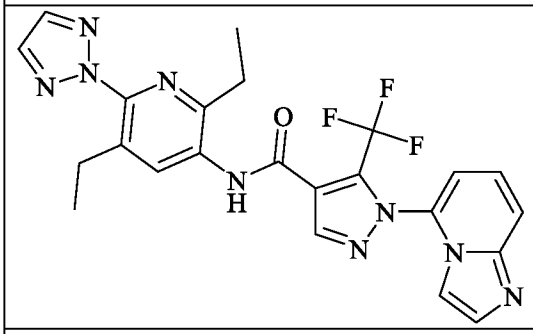
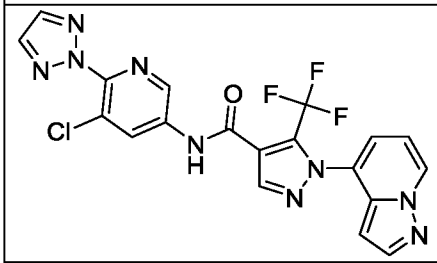
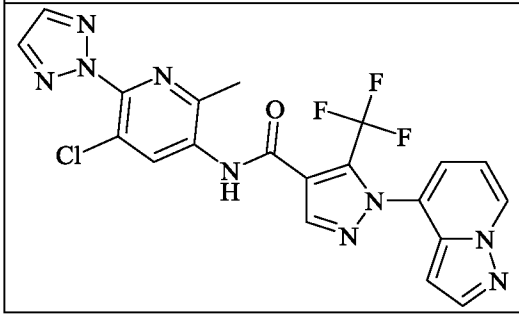
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	181	N-(6-(5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	182	N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	183	N-(6-(5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	184	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-гідроксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	185	N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	186	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ціано-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	187	5-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

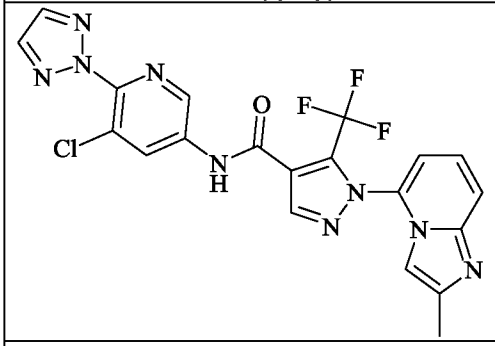
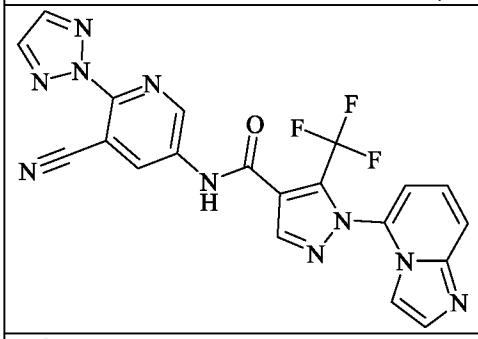
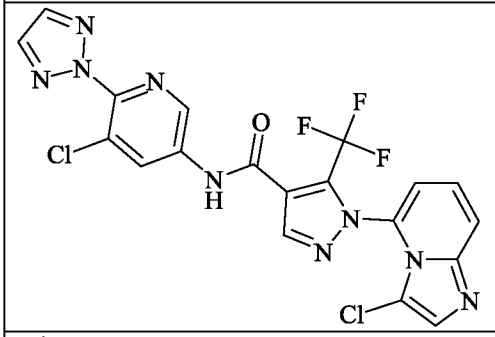
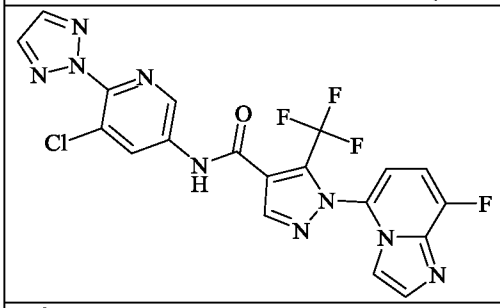
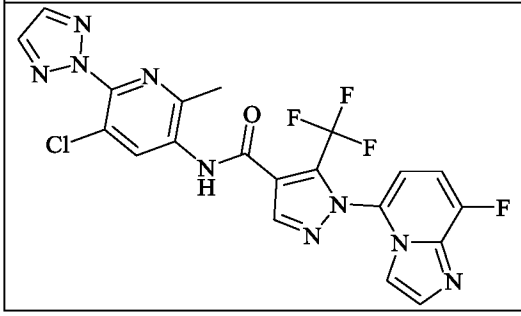
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	188	5-бром-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	189	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	190	N-(5-етиніл-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	191	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	192	N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	193	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

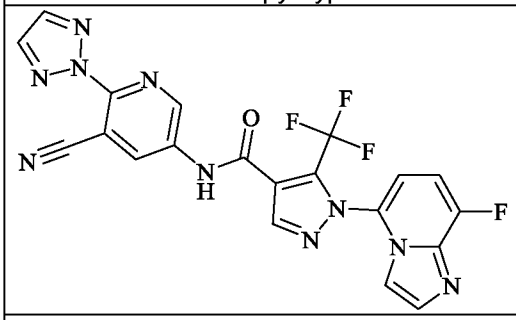
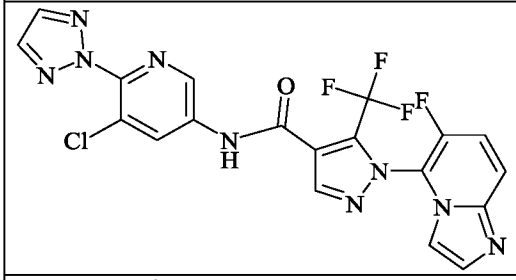
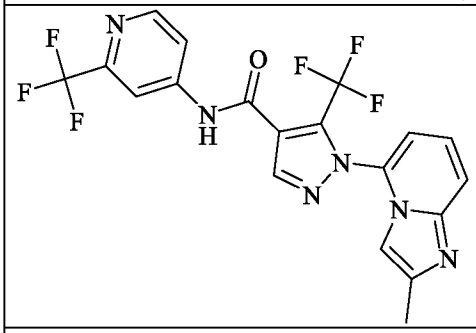
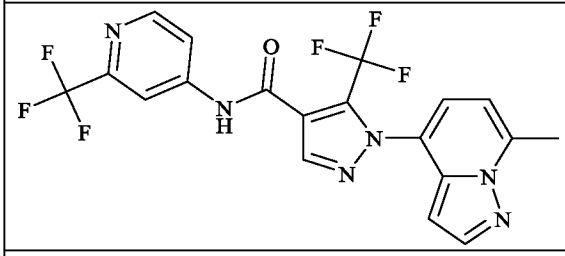
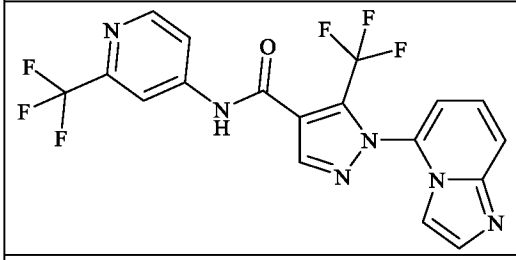
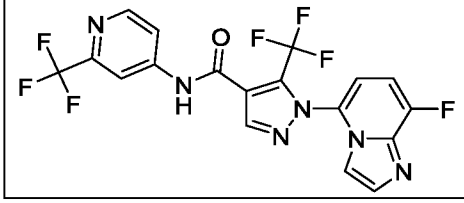
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	194	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	195	N-(5-хлор-2-етил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	196	N-(2,5-діетил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	197	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	198	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

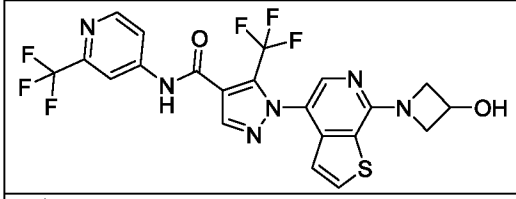
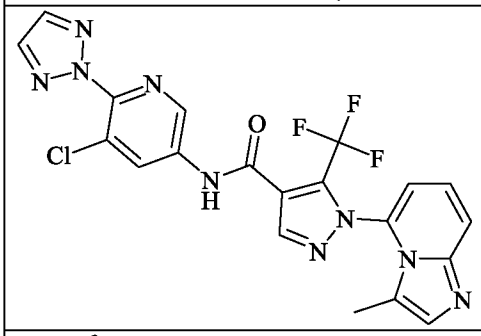
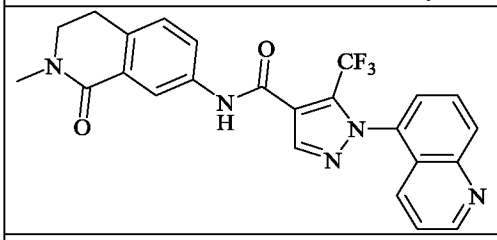
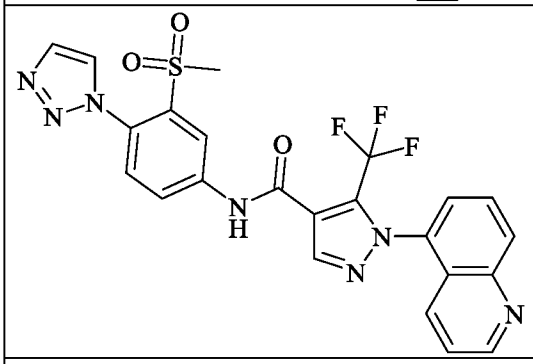
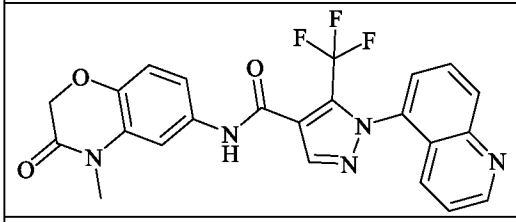
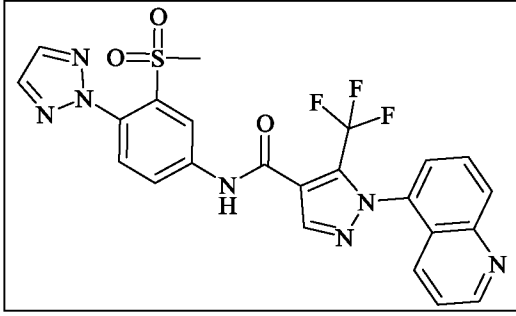
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	199	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	200	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	201	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-хлорімідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	202	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	203	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

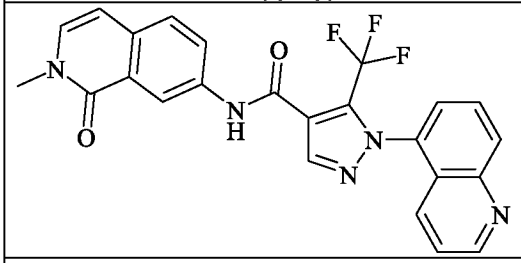
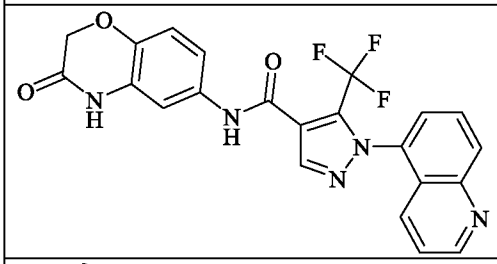
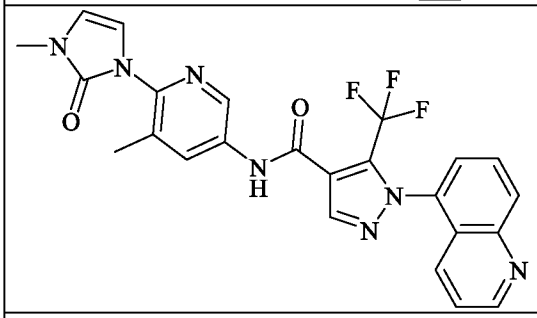
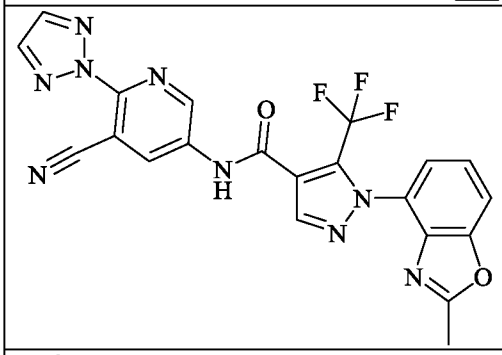
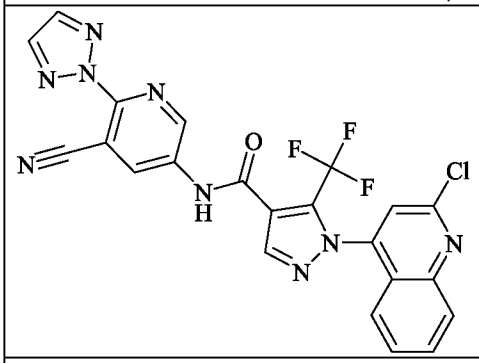
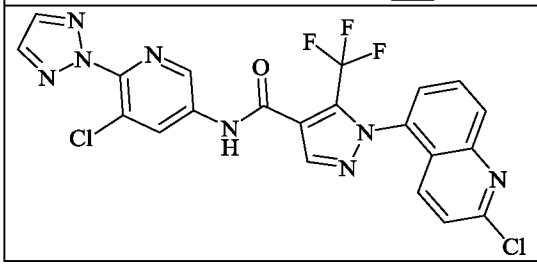
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	204	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	205	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-фторімідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	206	1-(2-метилімідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	207	1-(7-метилпіразоло[1,5-а]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	208	1-(імідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	209	1-(8-фторімідазоло[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

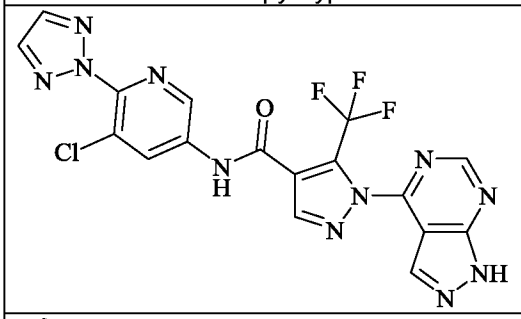
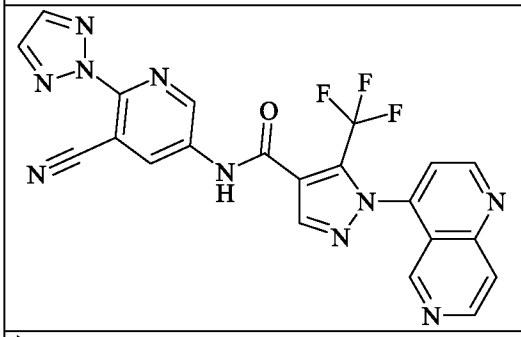
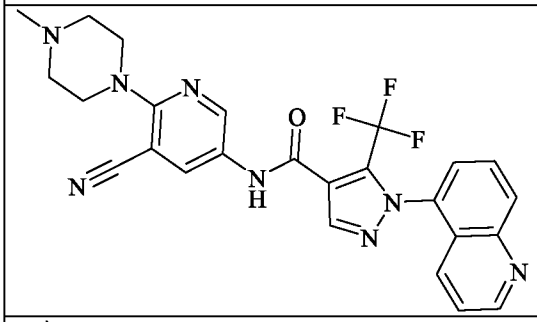
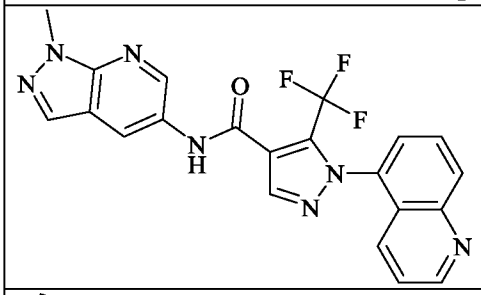
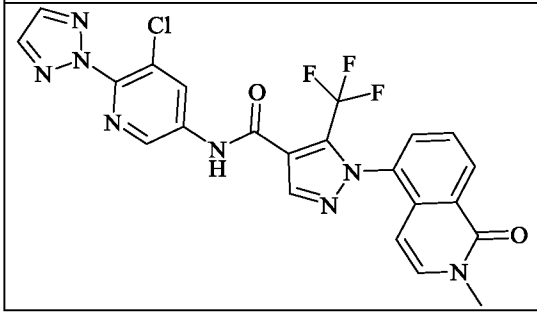
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	210	1-(7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	211	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	212	N-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	213	N-(3-(метилсульфоніл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	214	N-(4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	215	N-(3-(метилсульфоніл)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

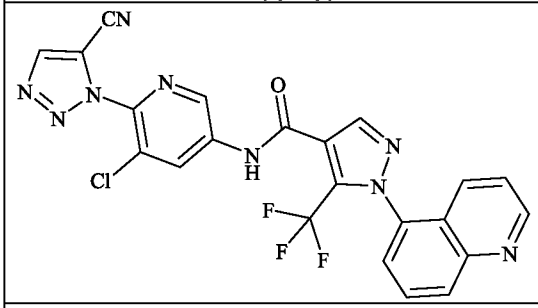
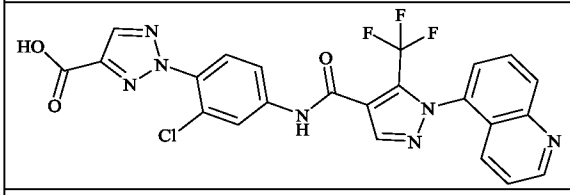
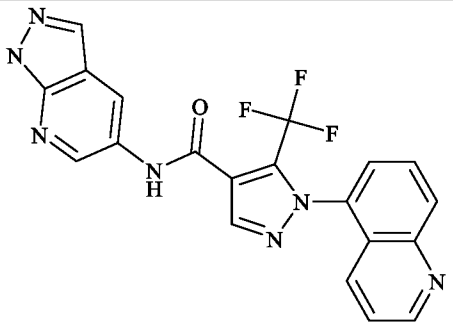
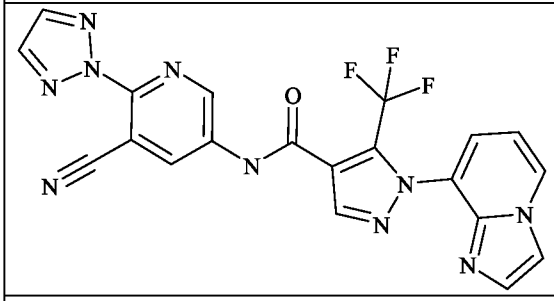
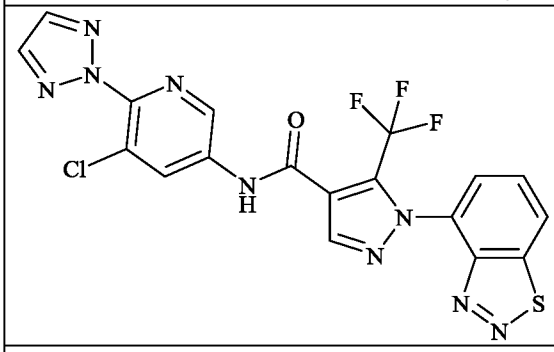
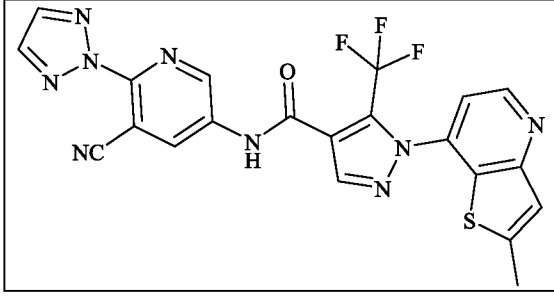
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	216	N-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-7-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	217	N-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	218	N-(5-метил-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	219	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	220	1-(2-хлорхінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	221	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-хлорхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

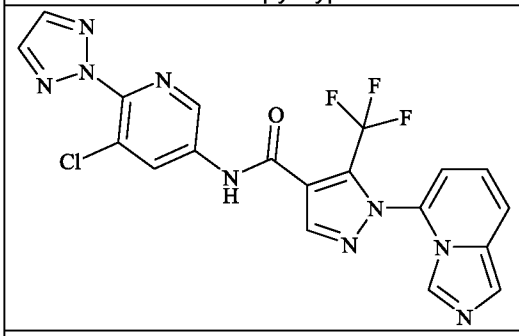
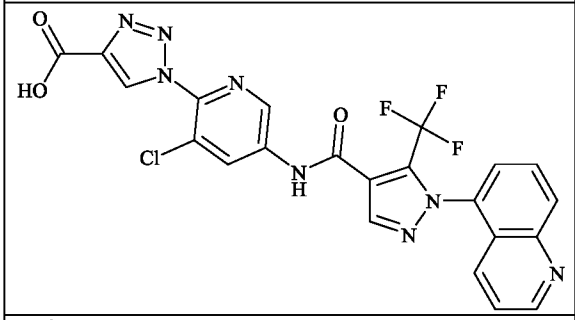
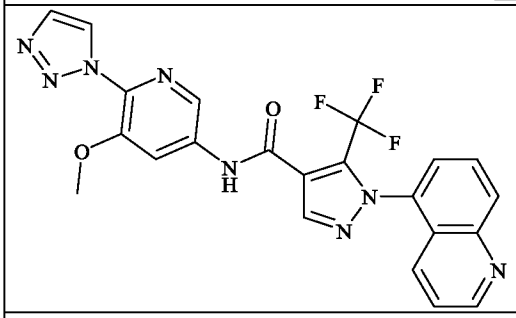
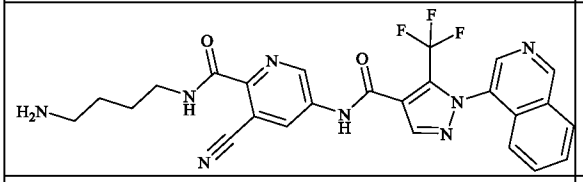
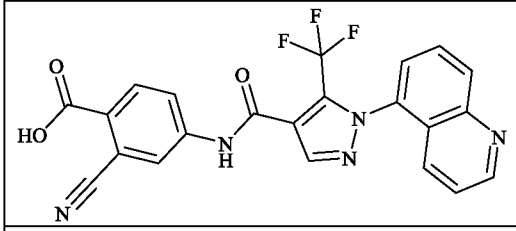
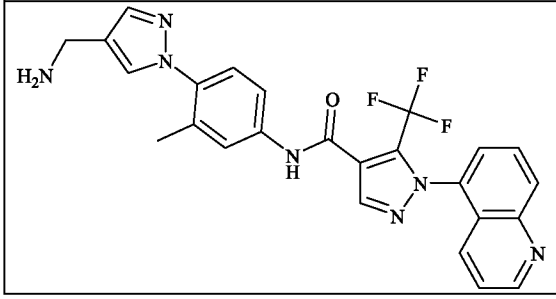
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	222	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	223	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,6-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	224	N-(5-ціано-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	225	N-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	226	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

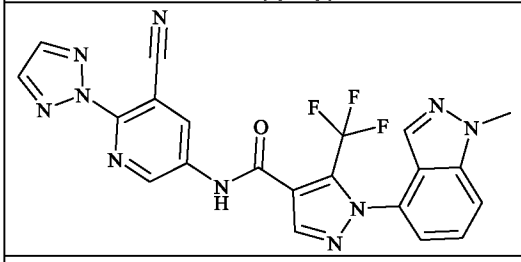
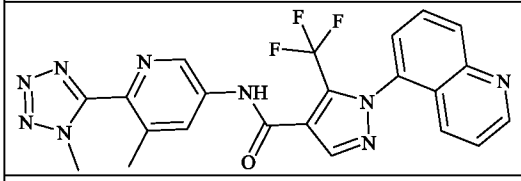
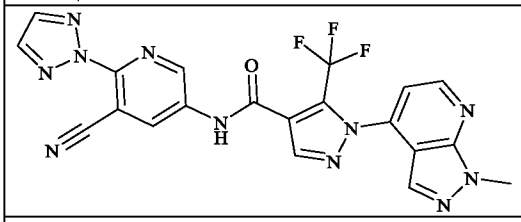
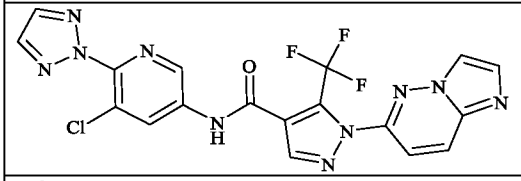
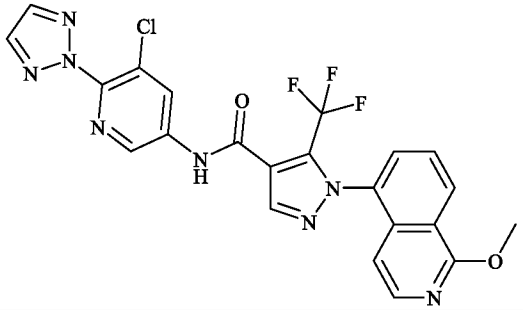
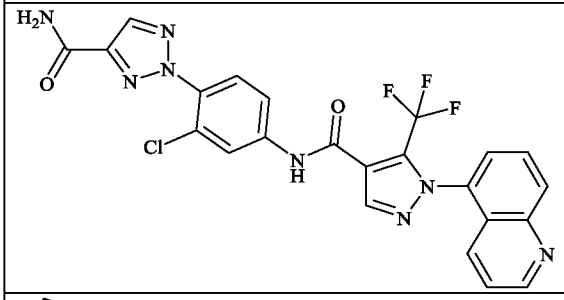
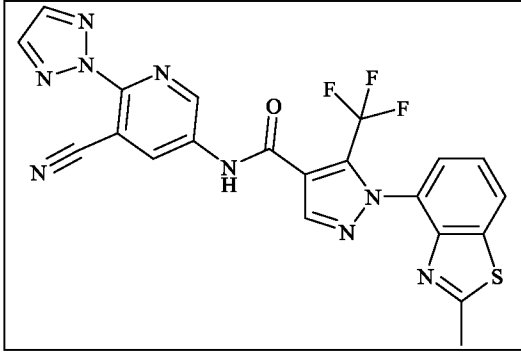
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	227	N-(5-хлор-6-(5-ціано-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	228	2-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота
	229	N-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	230	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	231	1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	232	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилтієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

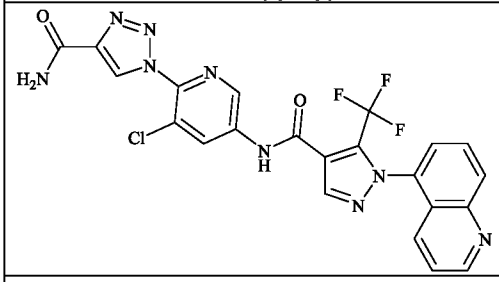
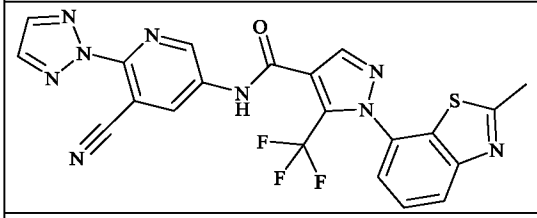
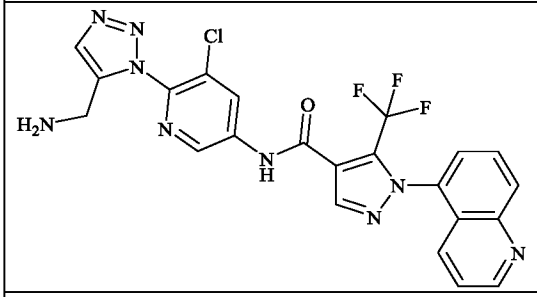
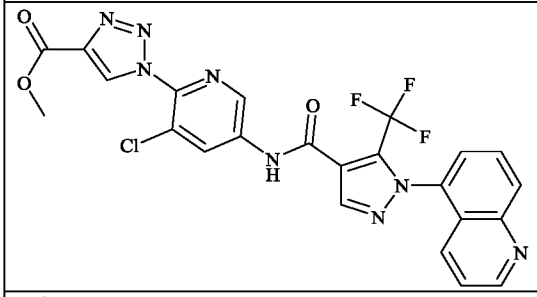
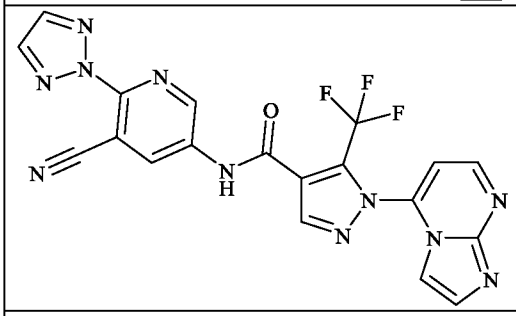
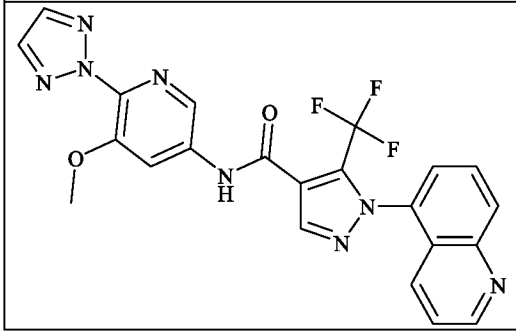
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	233	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	234	1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота
	235	N-(5-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	236	N-(4-амінобутил)-3-ціано-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід
	237	2-ціано-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)бензойна кислота
	238	N-(4-(4-(амінометил)-1H-піразол-1-іл)-3-метилфеніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

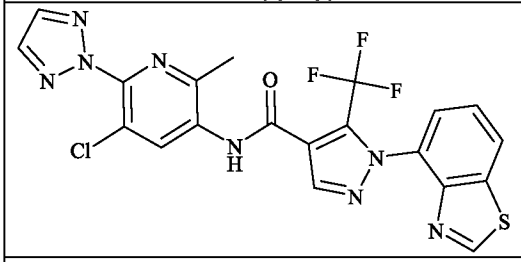
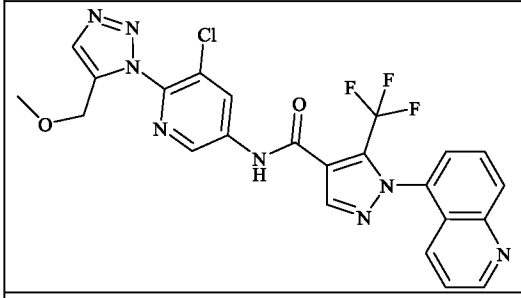
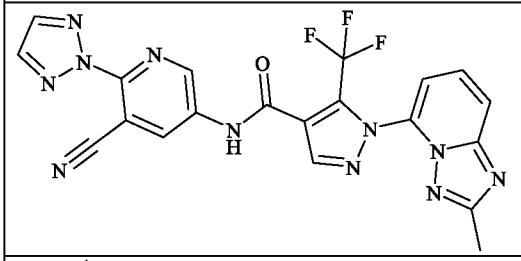
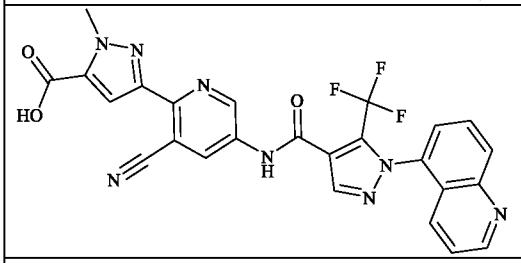
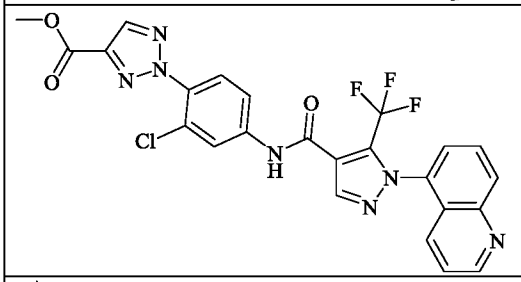
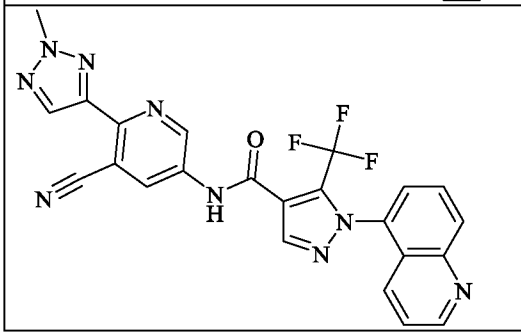
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	239	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	240	N-(5-метил-6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	241	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	242	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	243	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	244	2-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід
	245	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]тіазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

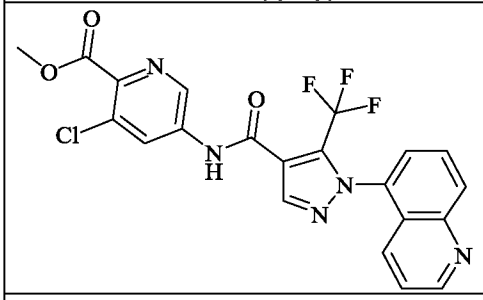
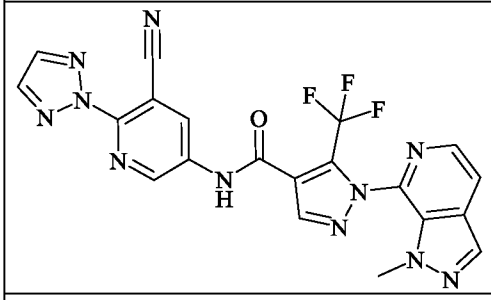
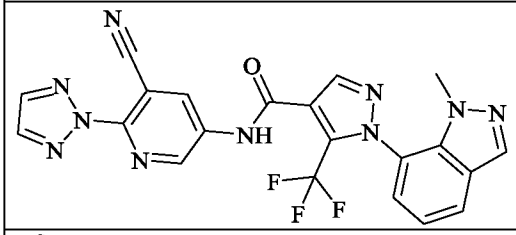
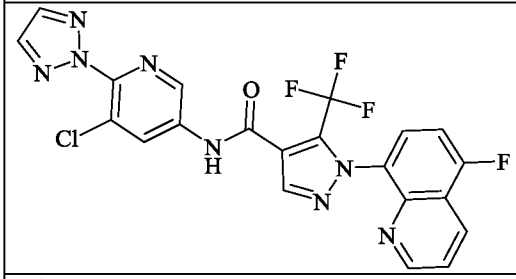
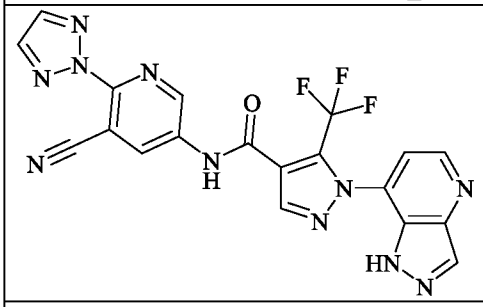
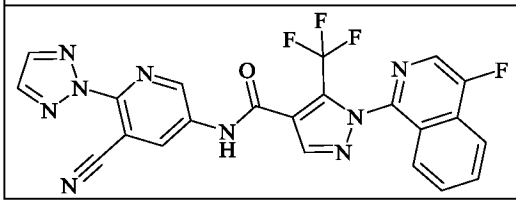
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	246	1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід
	247	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	248	N-(6-(5-(амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	249	метил 1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
	250	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піримідин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	251	N-(5-метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

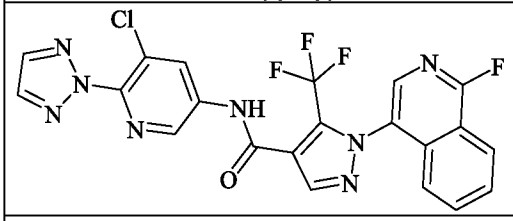
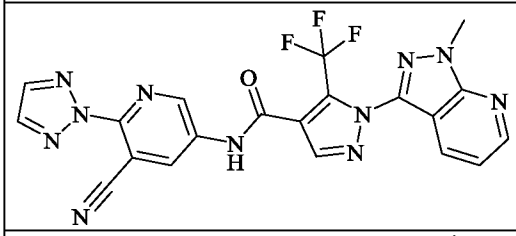
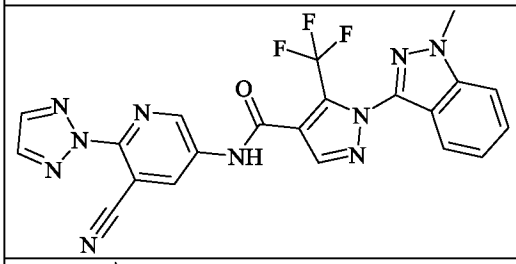
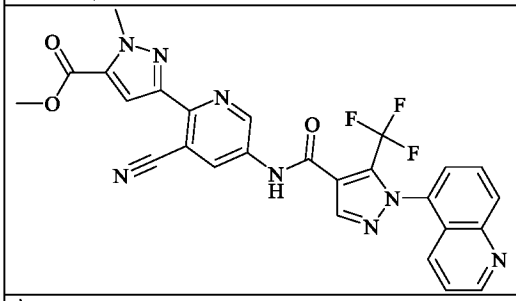
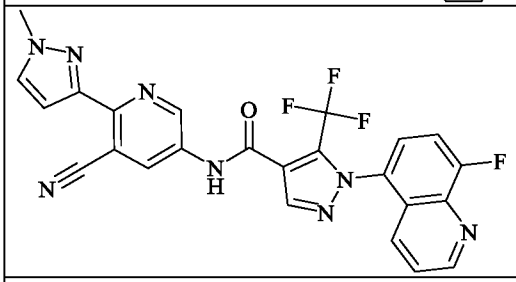
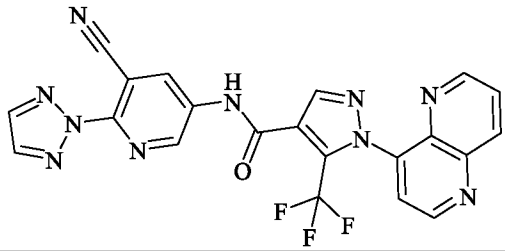
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	252	1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	253	N-(5-хлор-6-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	254	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	255	3-(3-ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбонова кислота
	256	метил 2-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
	257	N-(5-ціано-6-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

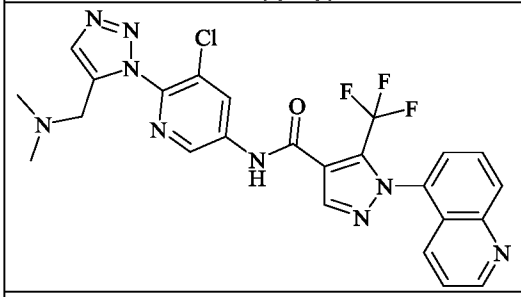
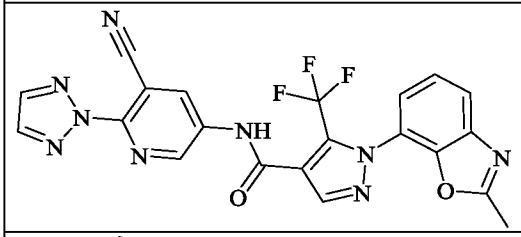
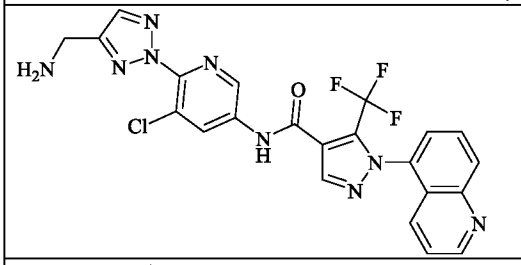
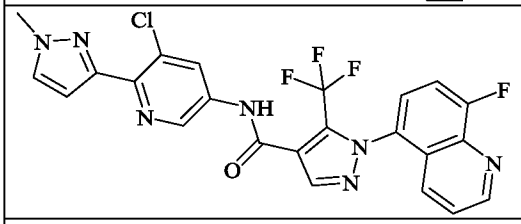
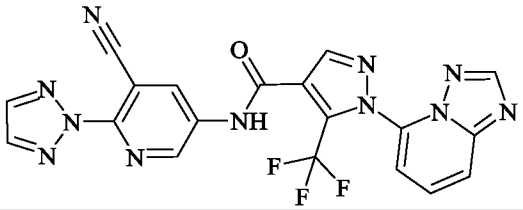
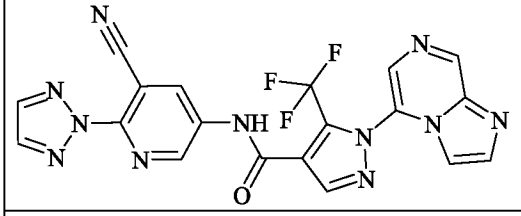
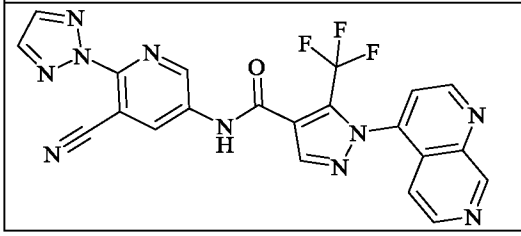
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	258	метил 3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат
	259	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	260	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	261	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(5-фторхінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	262	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-піразоло[4,3-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	263	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фтороізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

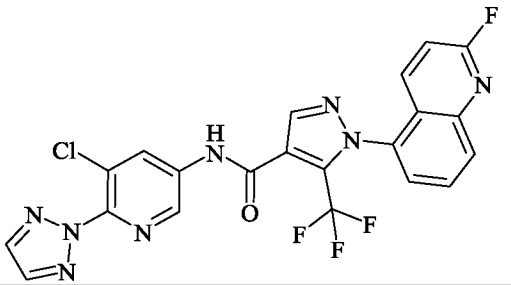
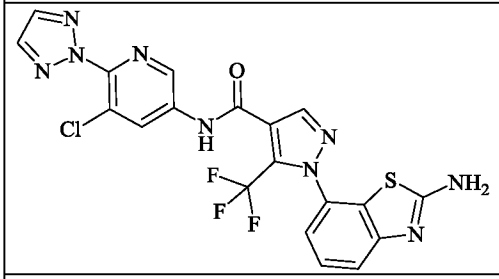
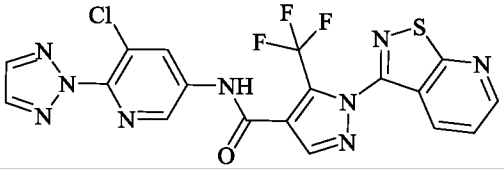
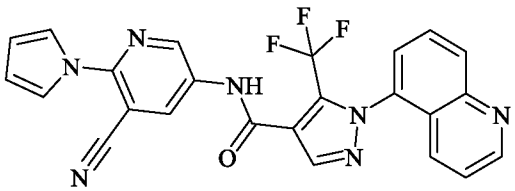
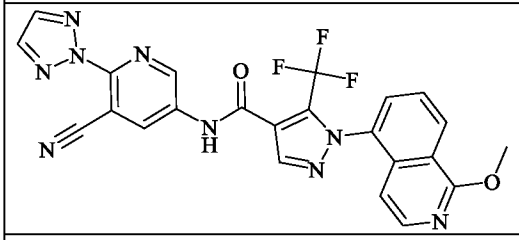
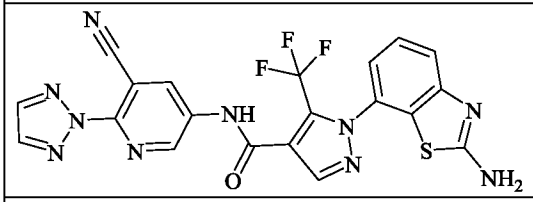
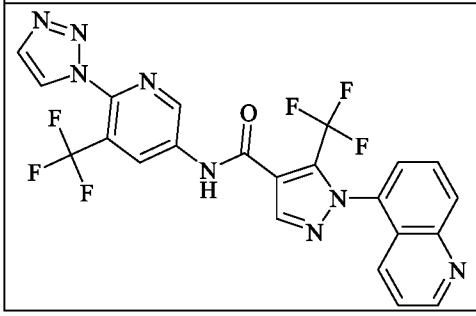
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	264	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	265	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	266	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	267	метил 3-(3-ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат
	268	N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	269	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,5-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

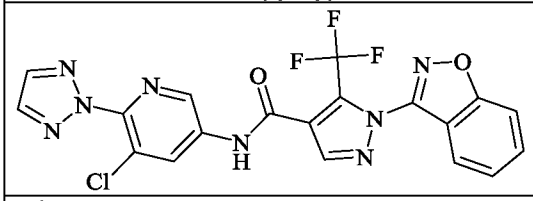
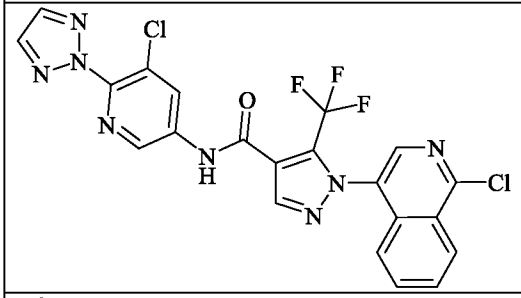
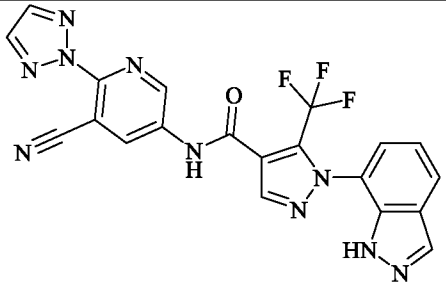
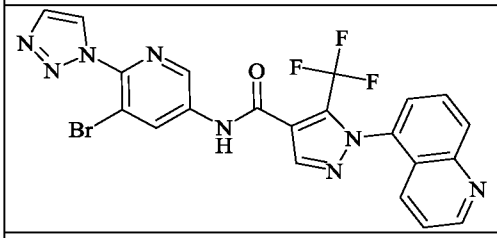
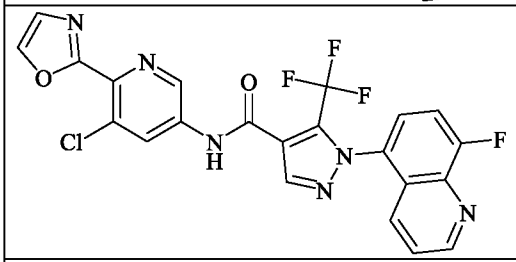
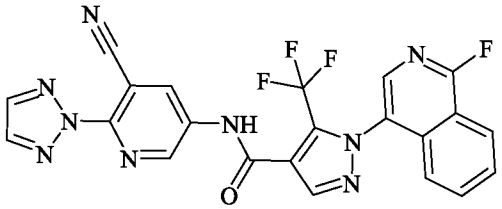
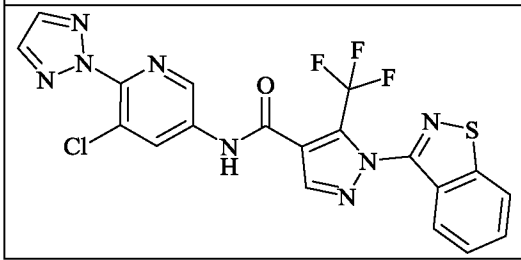
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	270	N-(5-хлор-6-(5-((диметиламіно)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	271	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	272	N-(6-(4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	273	N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	274	1-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	275	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піразин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	276	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,7-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

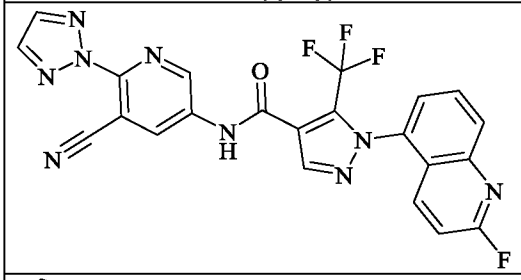
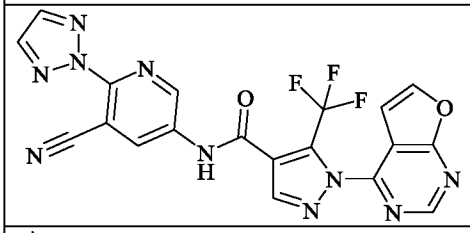
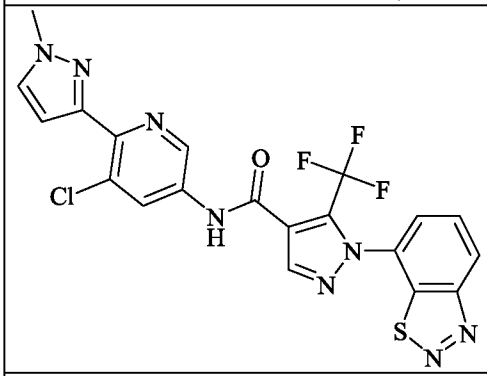
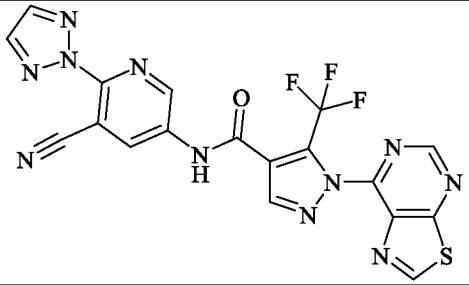
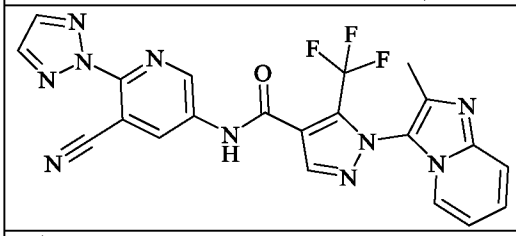
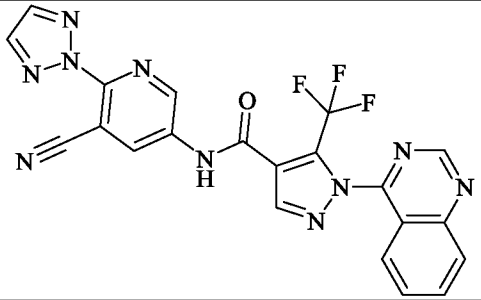
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	277	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	278	1-(2-амінобензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	279	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізотіазоло[5,4-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	280	N-(5-ціано-6-(1H-пірол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	281	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	282	1-(2-амінобензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	283	N-(6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

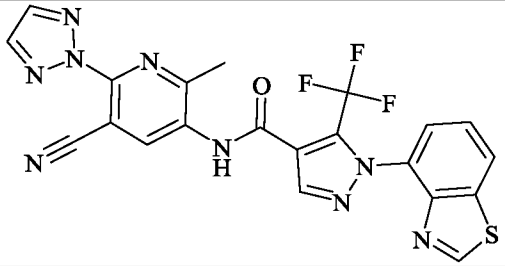
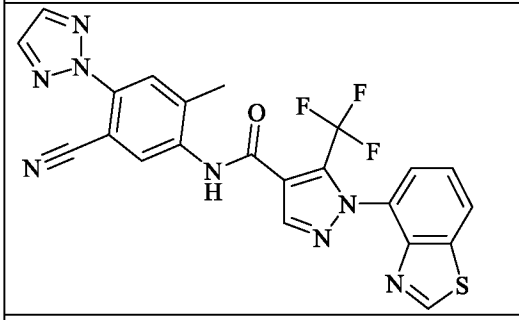
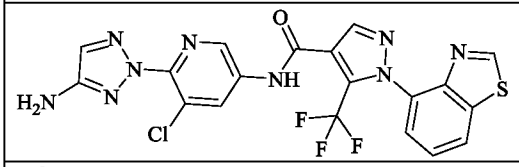
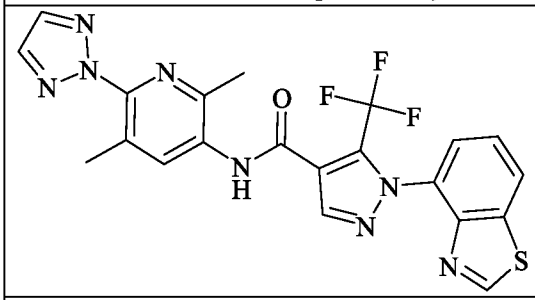
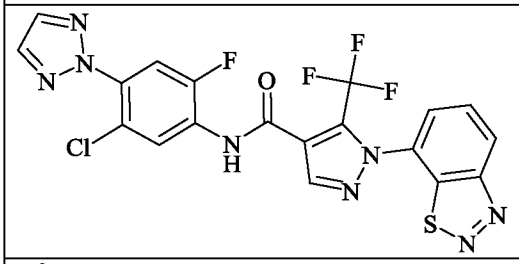
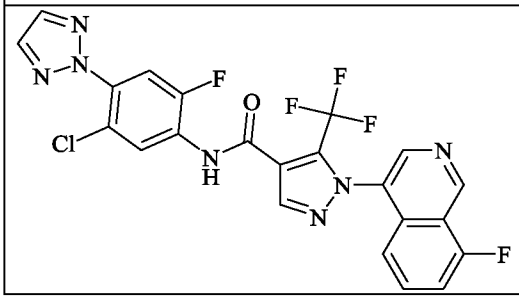
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	284	1-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	285	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-хлорізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	286	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-індазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	287	N-(5-бром-6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	288	N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	289	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	290	1-(бензо[d]ізотіазол-3-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

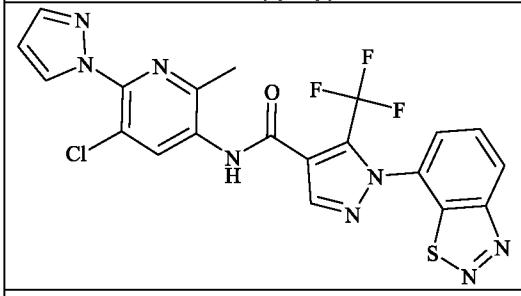
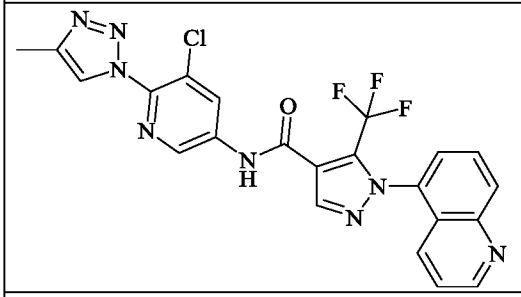
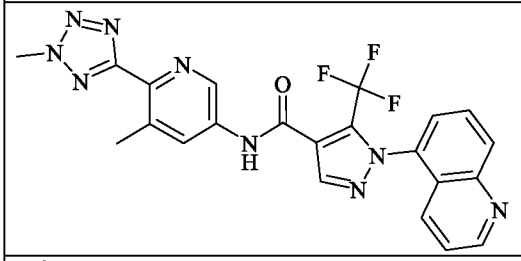
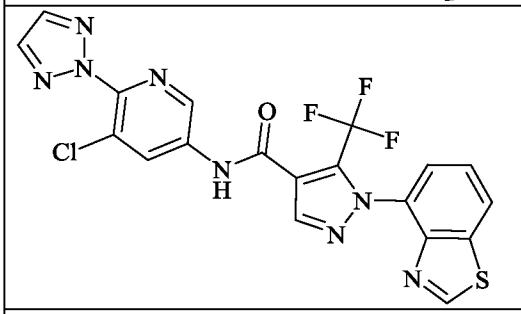
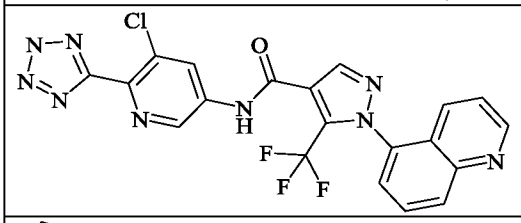
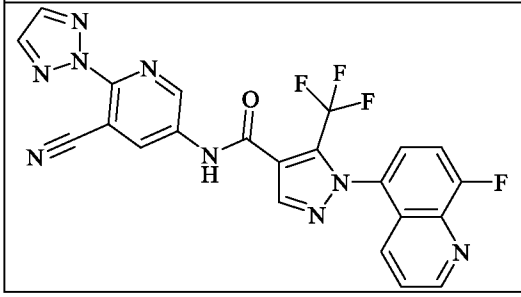
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	291	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-фторхінолон-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	292	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	293	1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	294	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тіазоло[5,4-d]піримідин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	295	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	296	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хіназолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

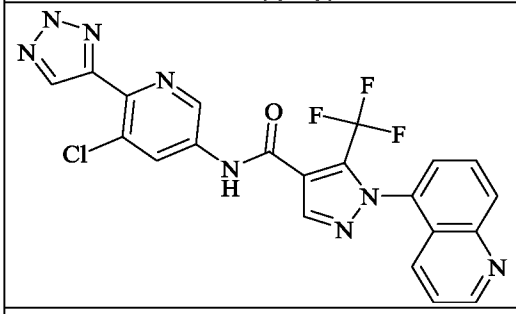
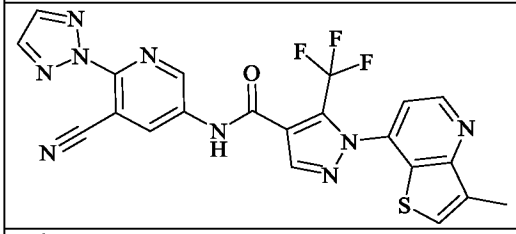
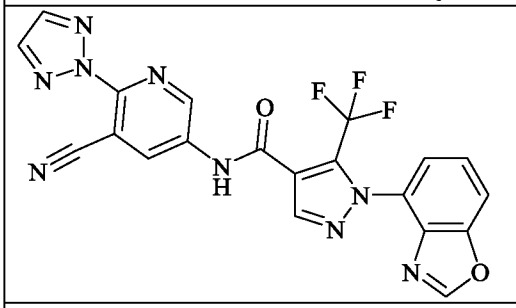
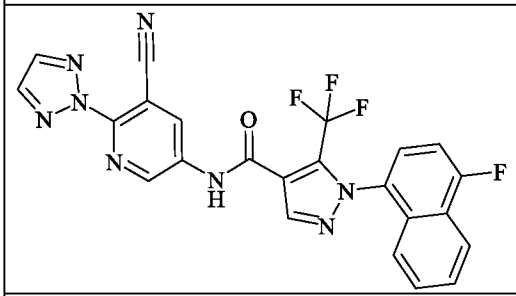
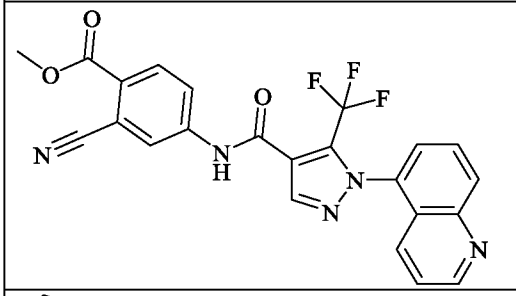
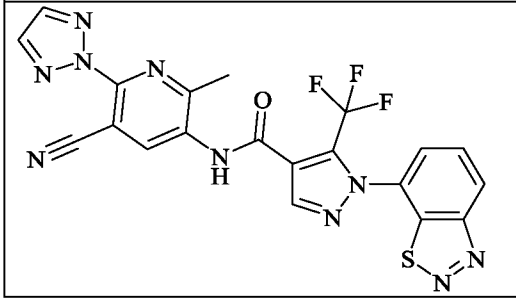
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	297	1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	298	1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	299	N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	300	1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	301	1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	302	N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

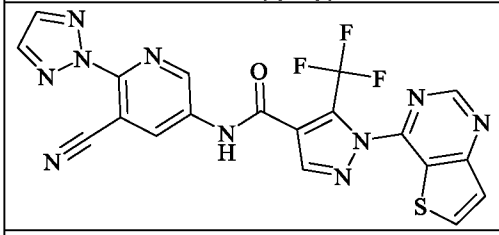
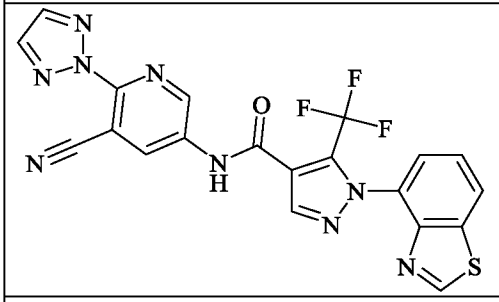
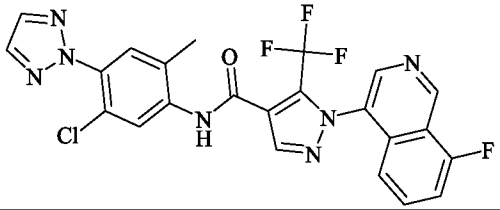
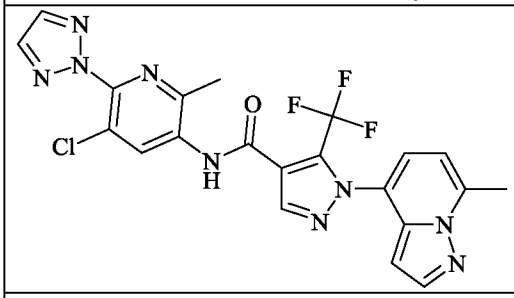
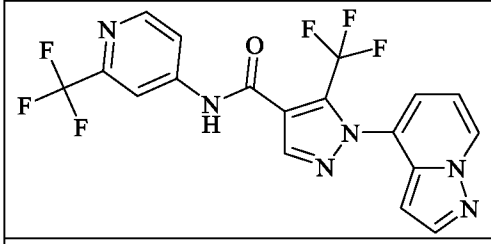
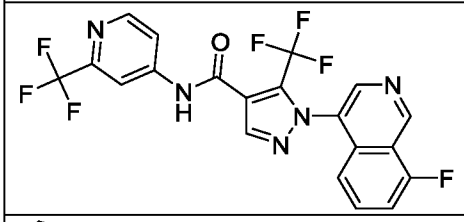
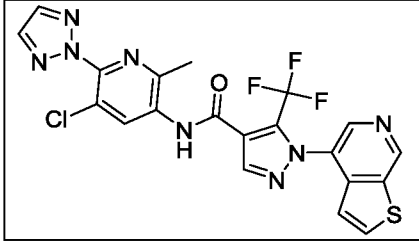
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	303	1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	304	N-(5-хлор-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	305	N-(5-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	306	1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	307	N-(5-хлор-6-(2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	308	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолон-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

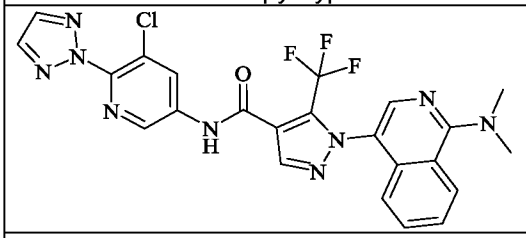
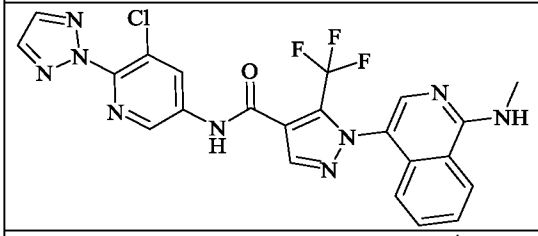
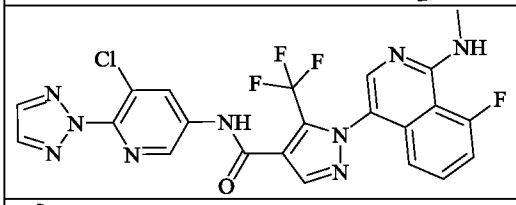
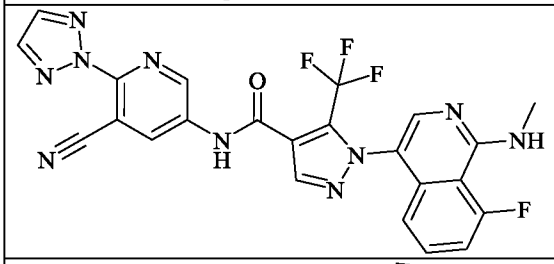
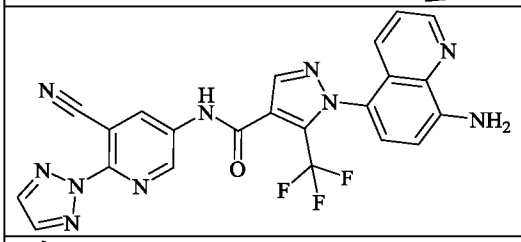
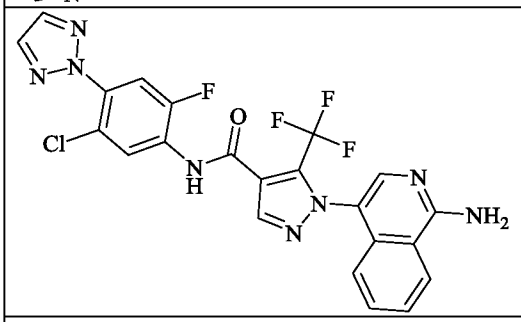
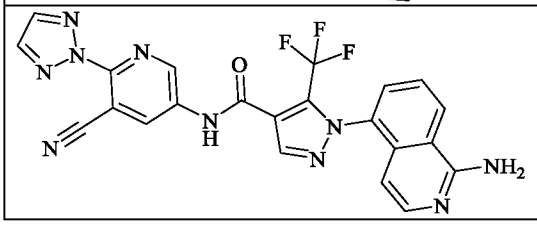
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	309	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	310	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилтієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	311	1-(бензо[d]оксазол-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	312	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	313	метил 2-ціано-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)бензоат
	314	1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

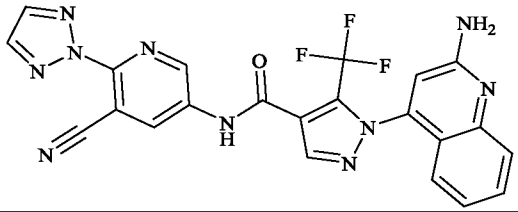
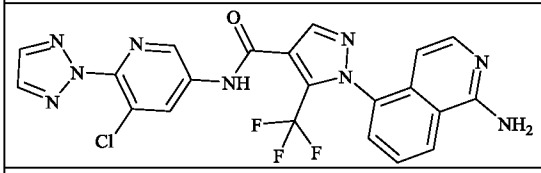
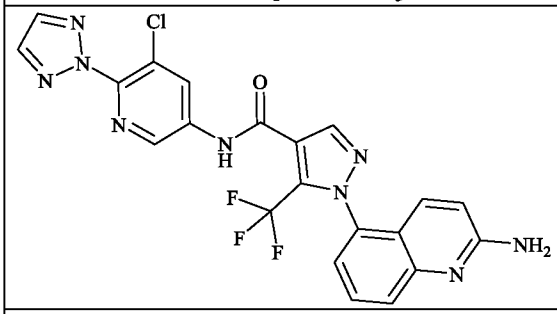
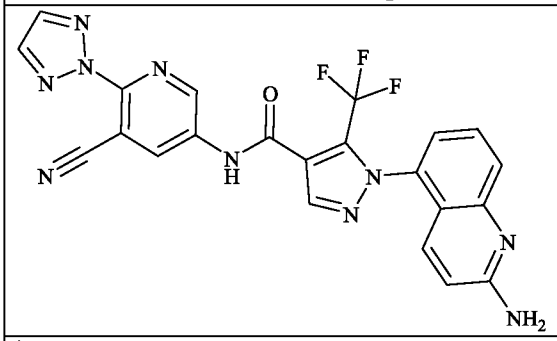
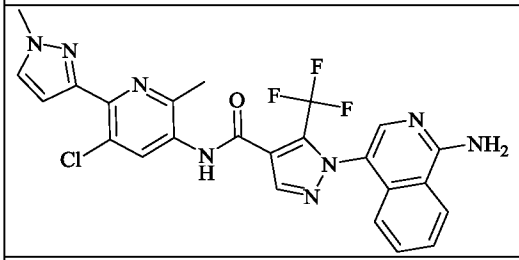
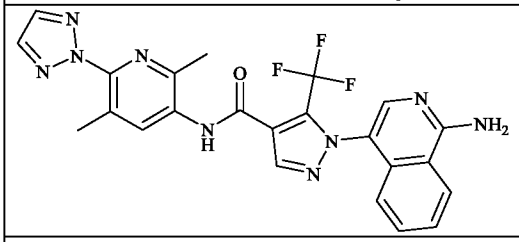
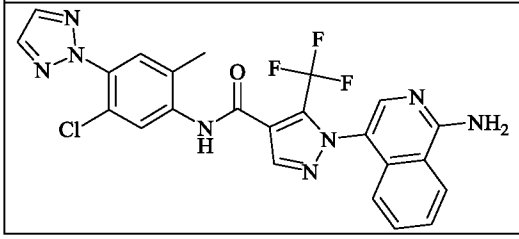
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	315	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	316	1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	317	N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	318	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	319	1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	320	1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	321	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

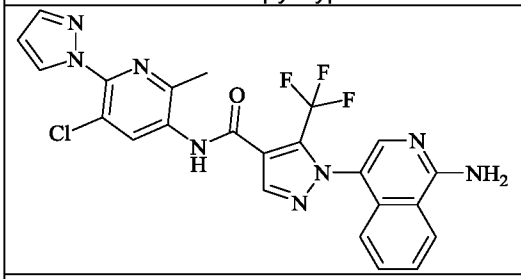
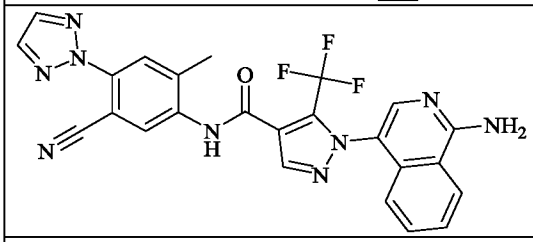
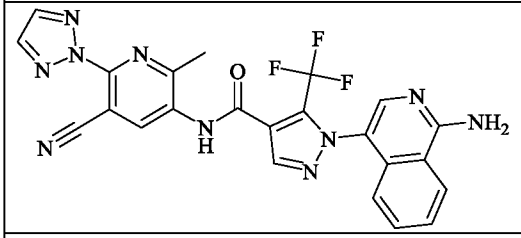
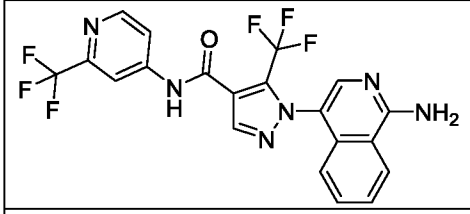
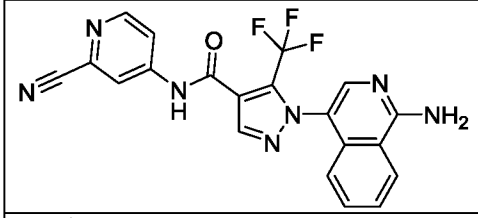
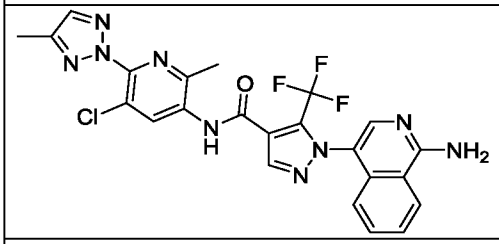
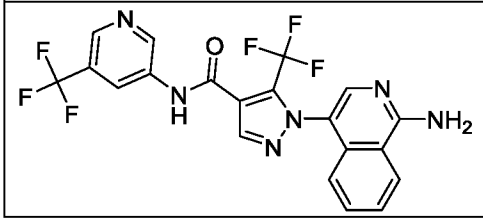
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	322	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(диметиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	323	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	324	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	325	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	326	1-(8-амінохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	327	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	328	1-(1-аміноізохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

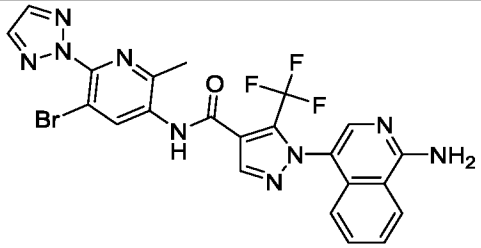
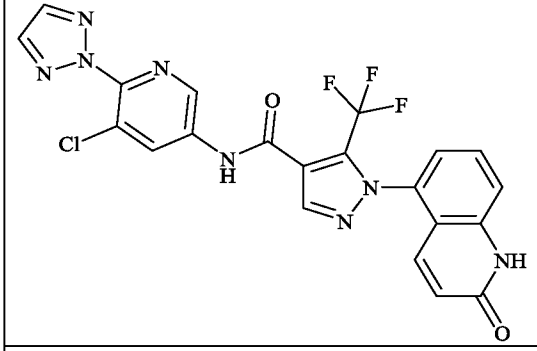
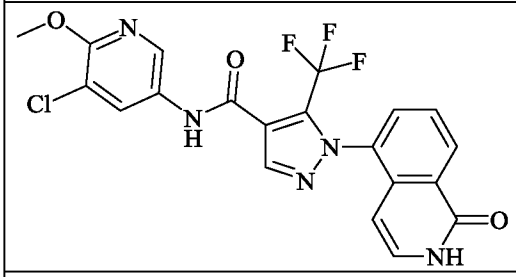
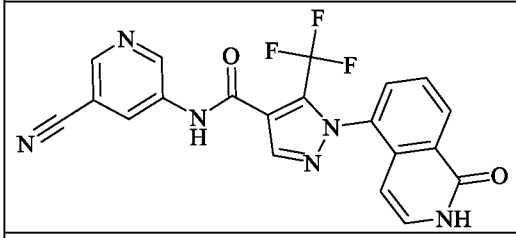
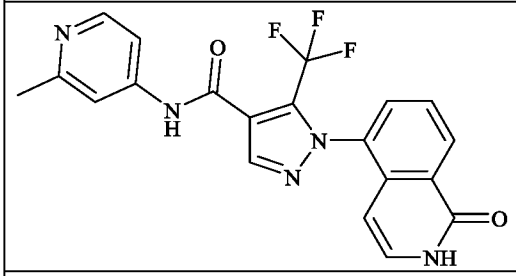
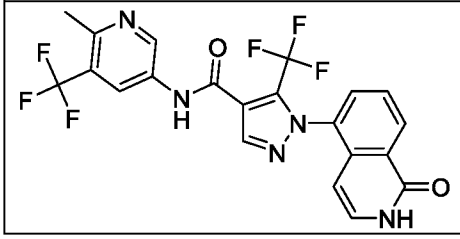
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	329	1-(2-амінохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	330	1-(1-аміноізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	331	1-(2-амінохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	332	1-(2-амінохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	333	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	334	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	335	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

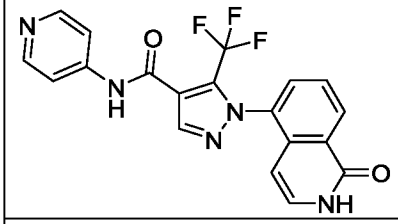
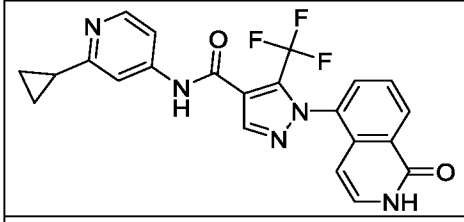
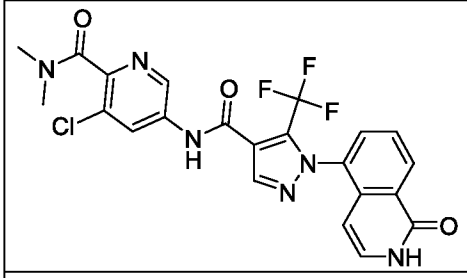
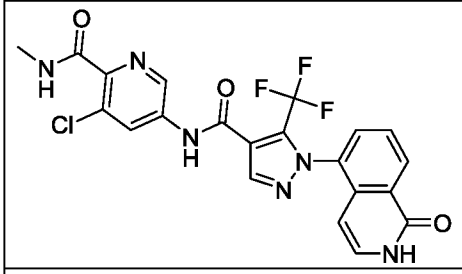
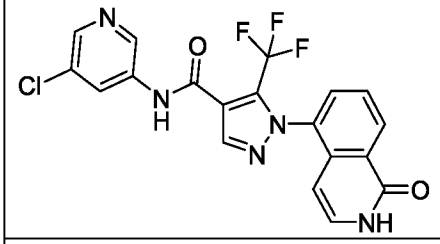
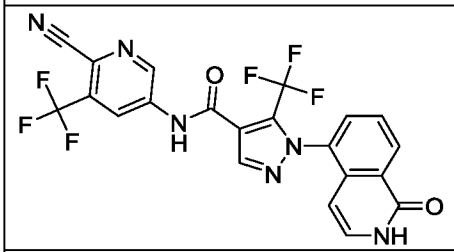
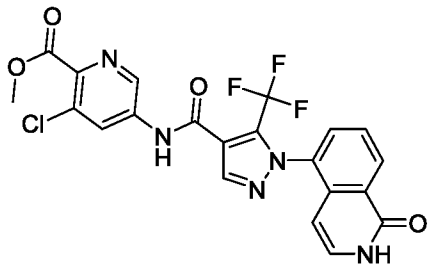
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	336	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	337	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	338	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	339	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	340	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(2-ціанопіридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	341	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	342	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід

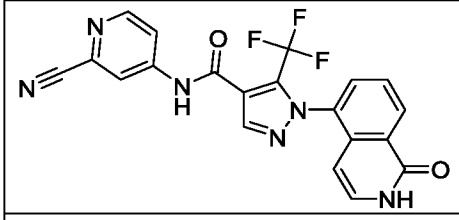
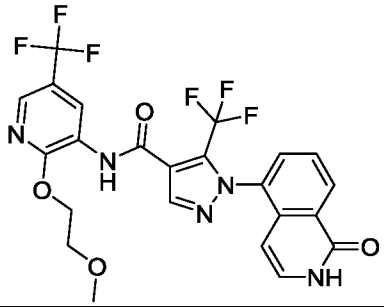
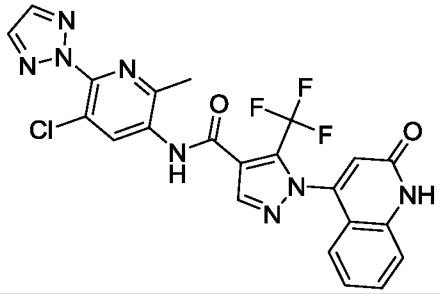
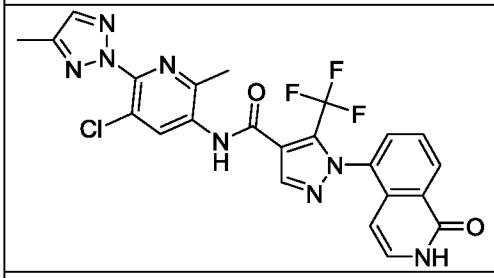
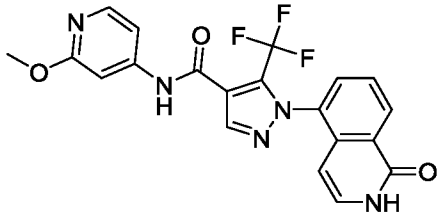
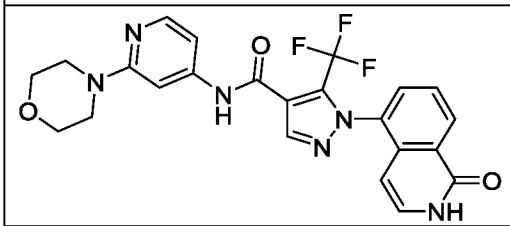
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	343	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	344	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	345	N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	346	N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	347	N-(2-метилпіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	348	N-(6-метил-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

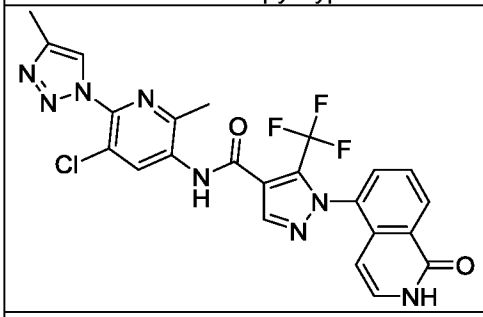
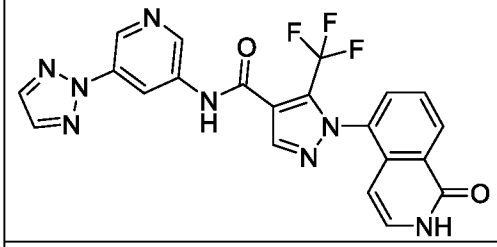
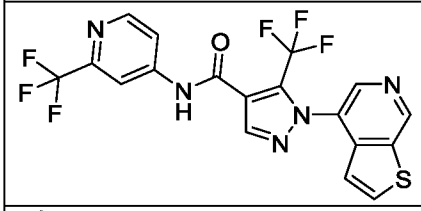
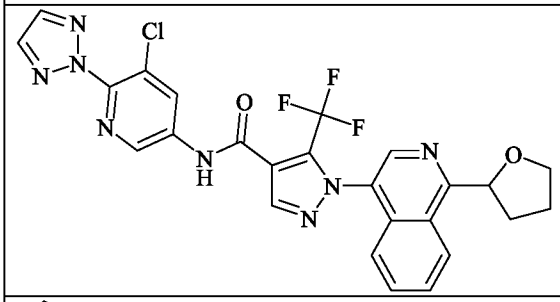
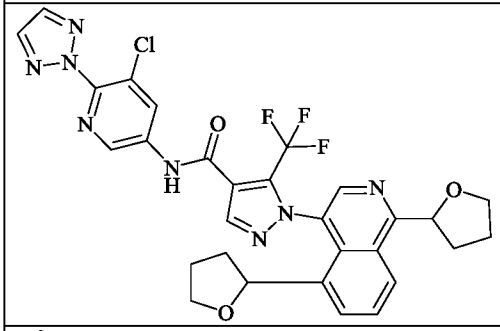
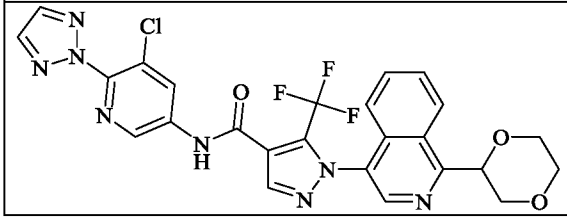
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	349	1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-N-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	350	N-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	351	3-хлор-N, N-диметил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід
	352	3-хлор-N-метил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід
	353	N-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	354	N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	355	метил 3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат

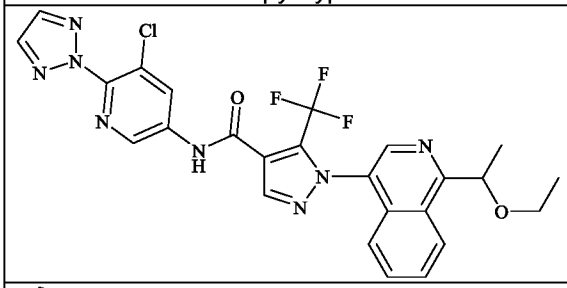
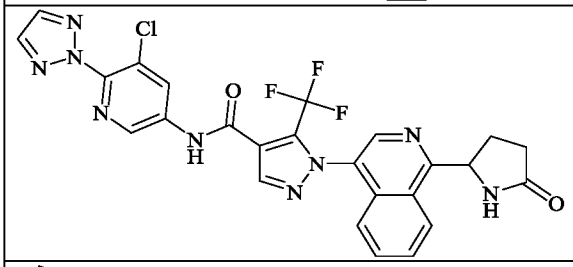
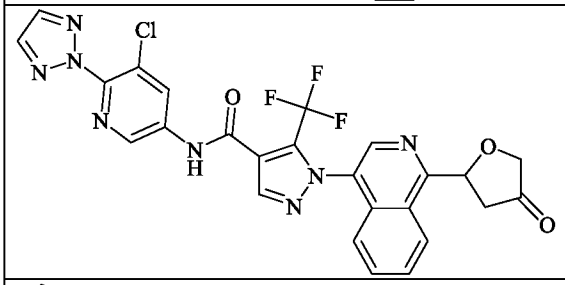
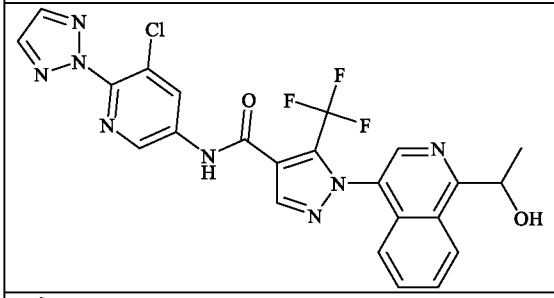
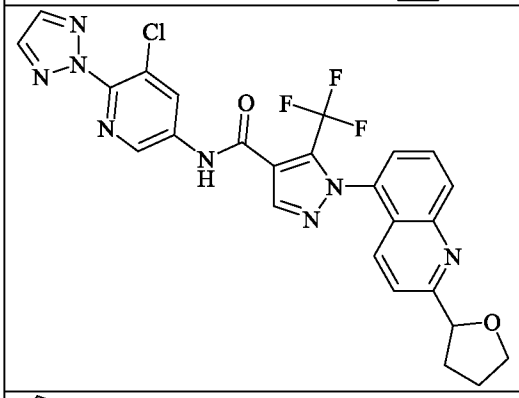
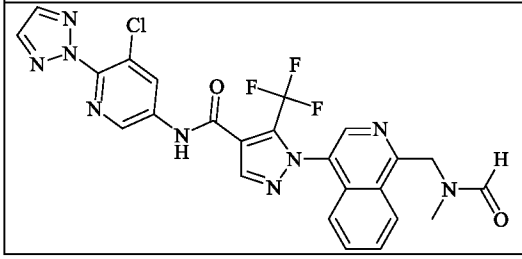
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	356	N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	357	N-(2-(2-метоксіетокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	358	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	359	N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	360	N-(2-метоксипіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	361	N-(2-морфолінопіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

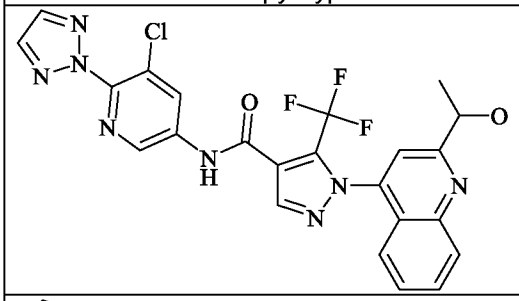
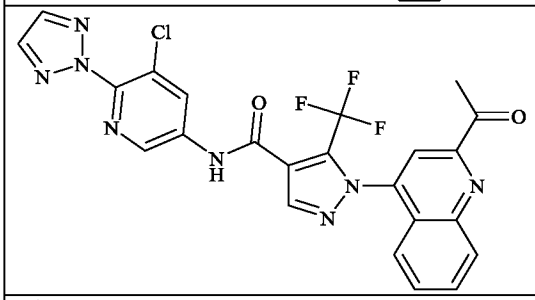
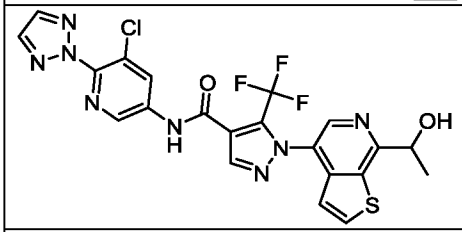
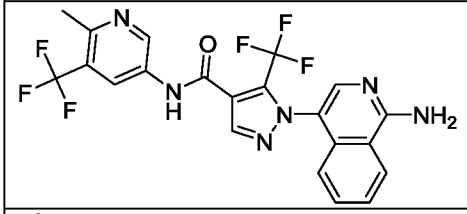
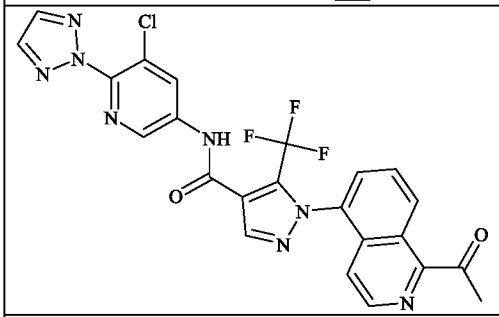
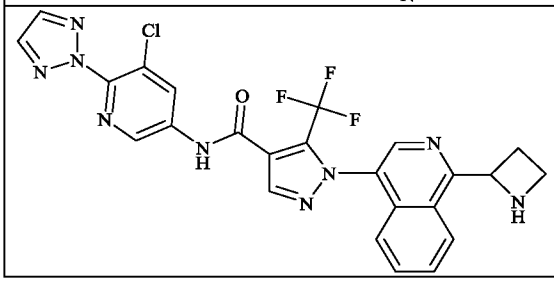
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	362	N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	363	N-(5-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	364	1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід
	365	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	366	1-(1,5-біс(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	367	1-(1-(1,4-діоксан-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

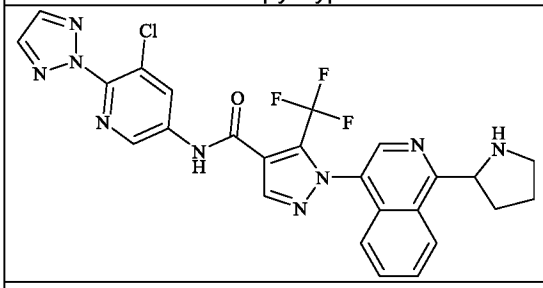
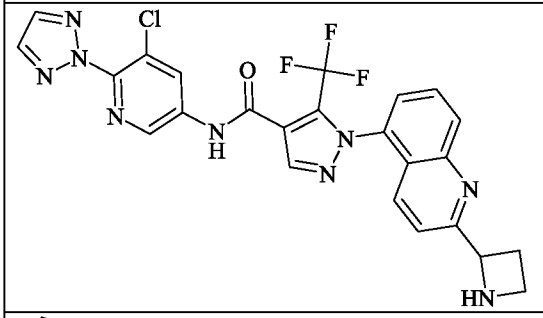
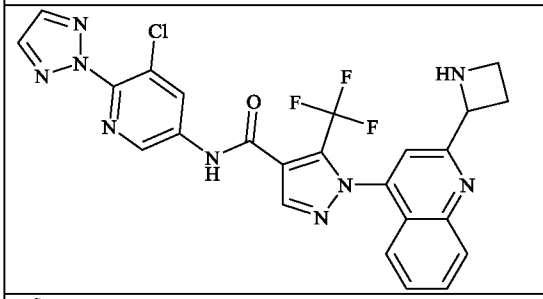
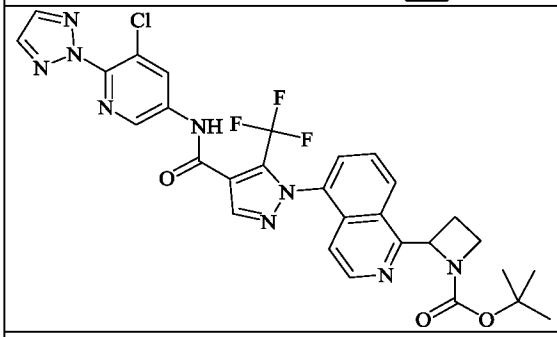
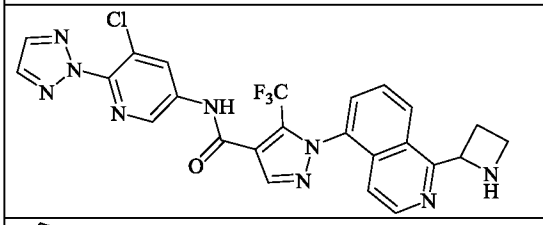
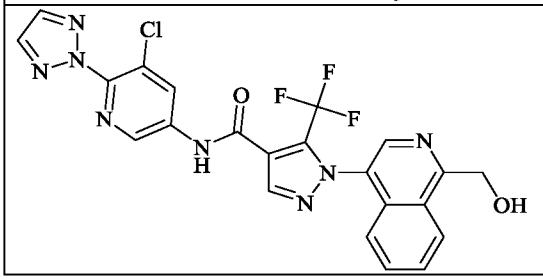
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	368	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-етоксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	369	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(5-оксопіролідин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	370	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	371	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	372	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	373	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-((N-метилформамідо)метил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

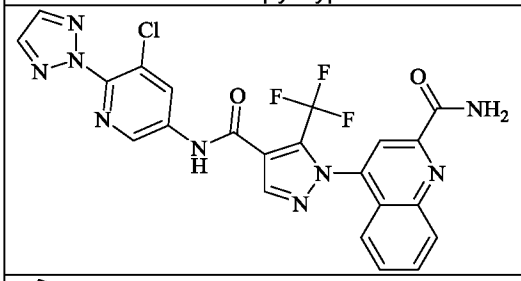
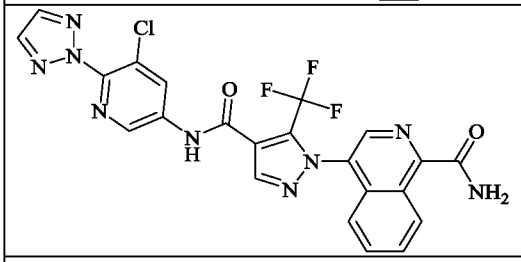
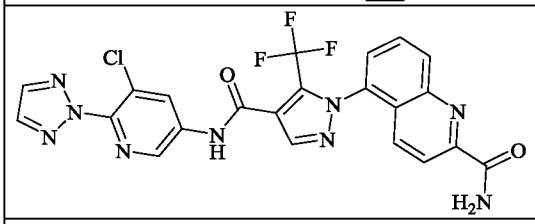
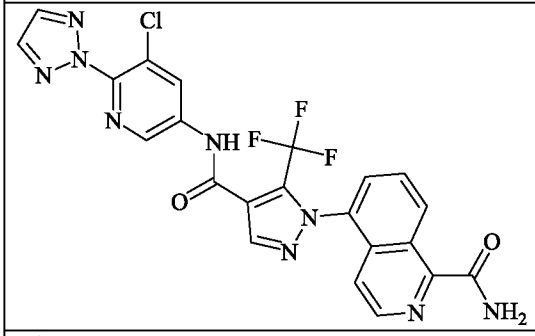
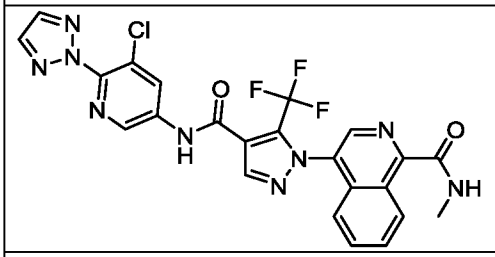
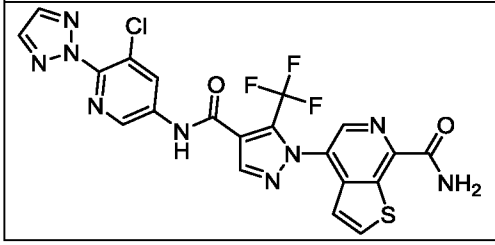
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	374	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(1-гідроксіетил)хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	375	1-(2-ацетилхінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	376	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(1-гідроксіетил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	377	1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(6-метил-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	378	1-(1-ацетилізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	379	1-(1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

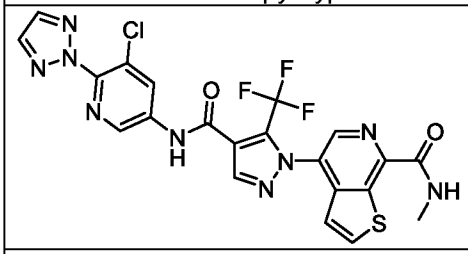
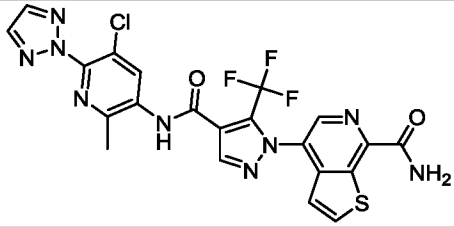
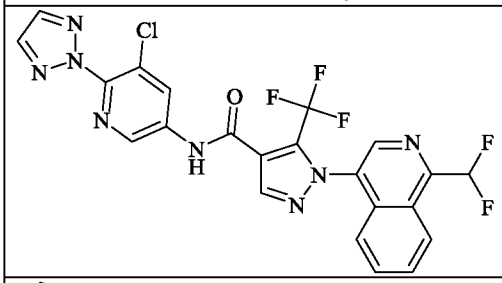
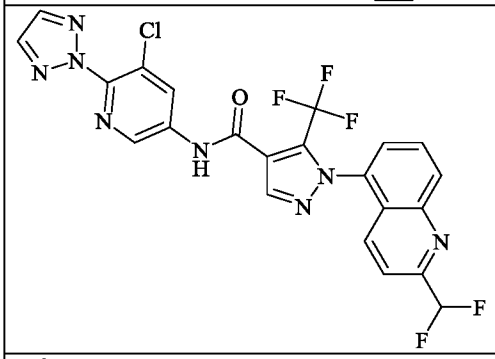
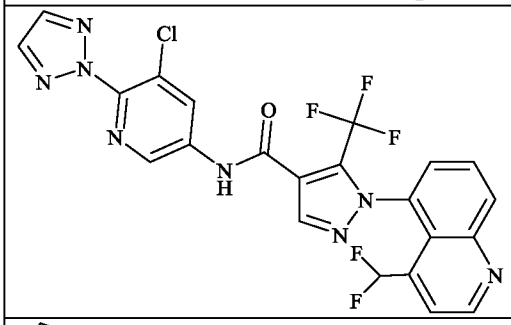
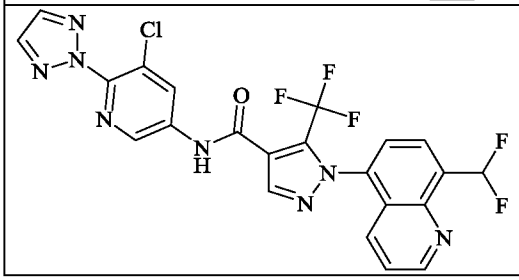
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	380	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(піролідин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	381	1-(2-(азетидин-2-іл)хінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	382	1-(2-(азетидин-2-іл)хінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	383	трет-бутил 2-(5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)азетидин-1-карбоксилат
	384	1-(1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	385	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(гідроксиметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

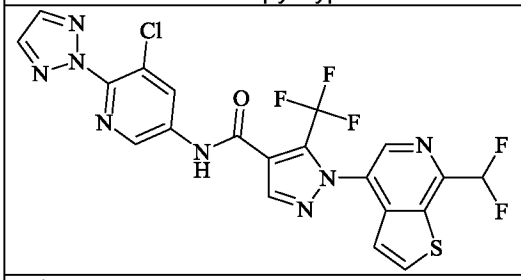
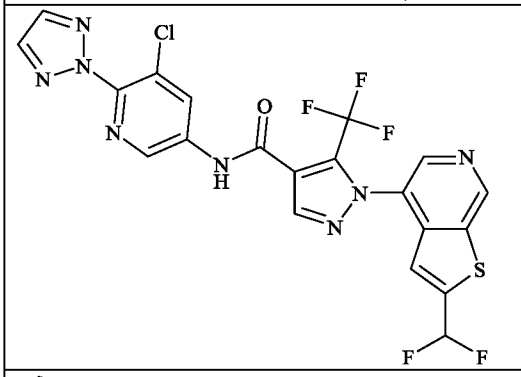
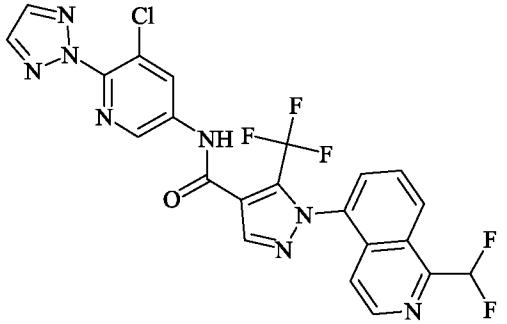
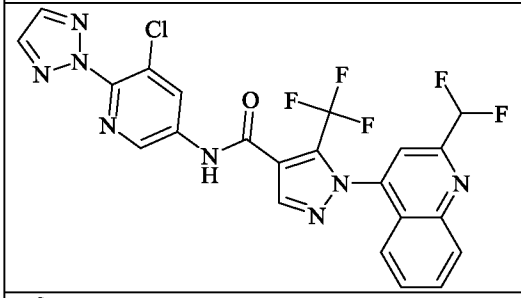
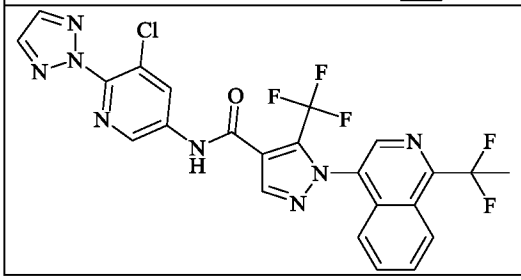
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	386	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-2-карбоксамід
	387	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-карбоксамід
	388	5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-2-карбоксамід
	389	5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-карбоксамід
	390	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N-метилізохінолін-1-карбоксамід
	391	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід

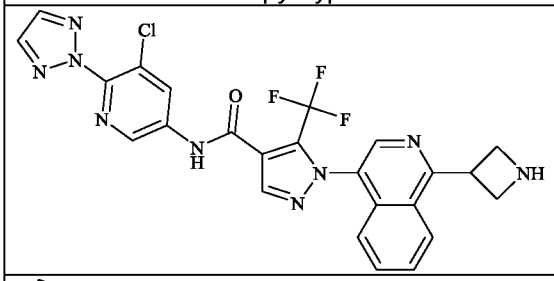
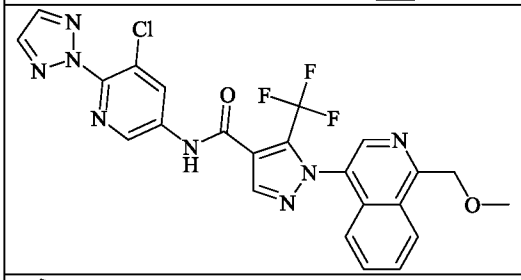
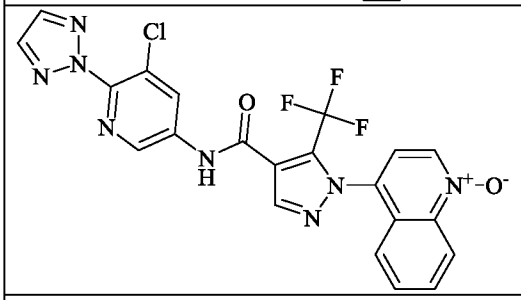
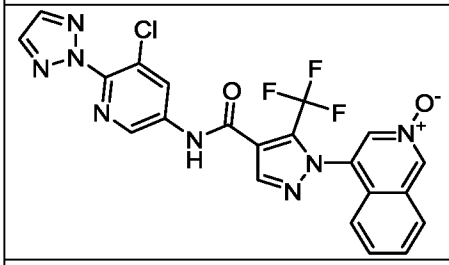
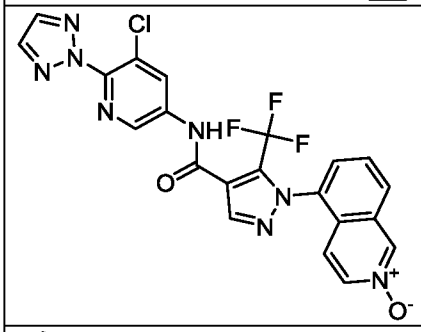
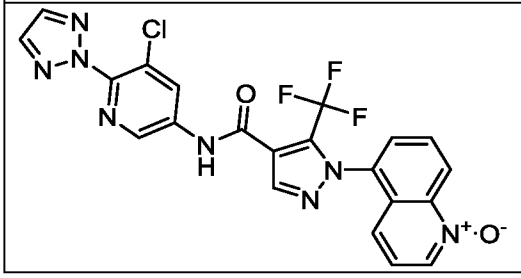
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	392	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N-метилтієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід
	393	4-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід
	394	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(дифторметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	395	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	396	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	397	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

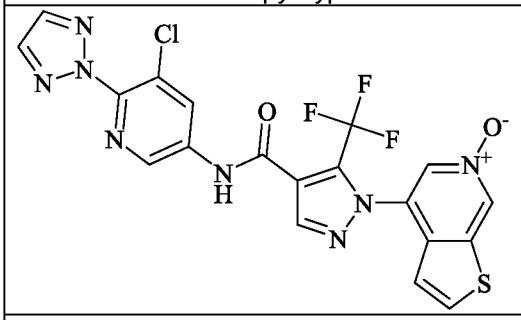
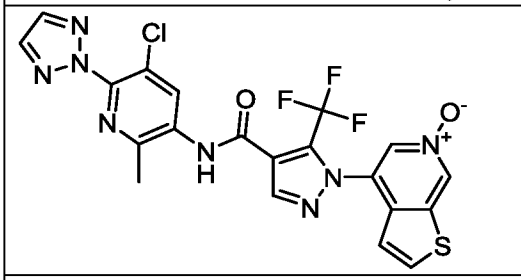
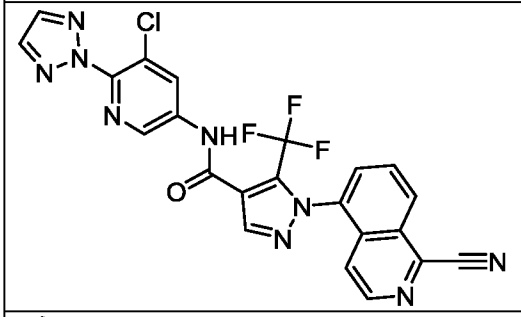
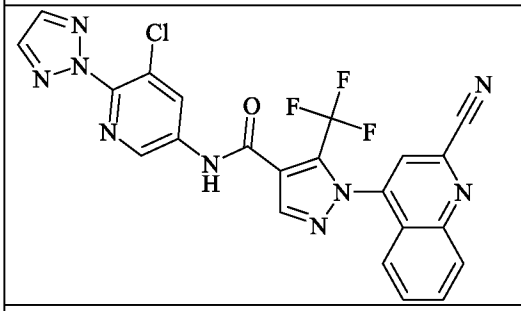
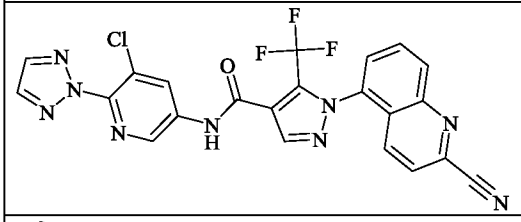
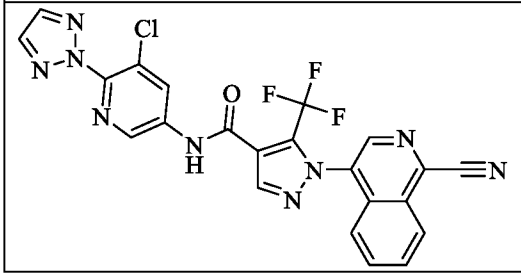
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	398	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	399	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	400	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(дифторметил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	401	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	402	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1,1-дифторетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

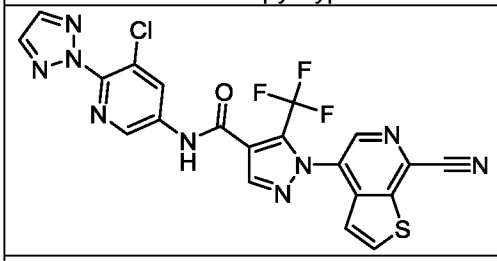
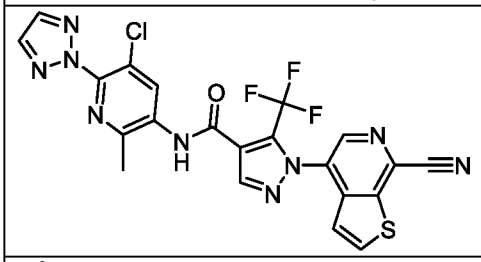
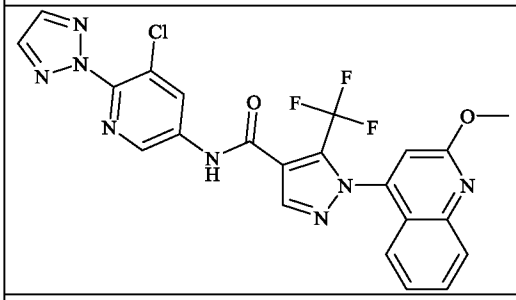
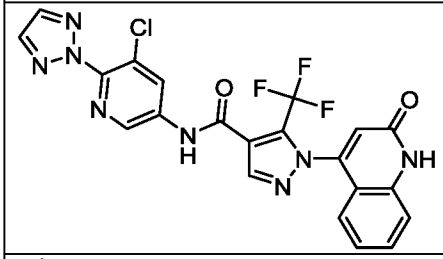
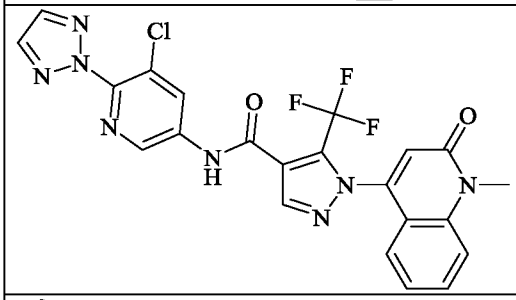
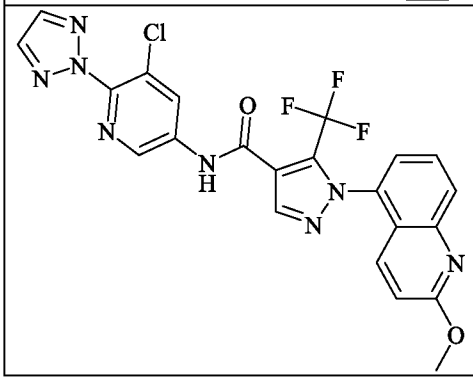
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	403	1-(1-(азетидин-3-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	404	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метоксиметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	405	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін 1-оксид
	406	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін 2-оксид
	407	5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-2-оксид
	408	5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін 1-оксид

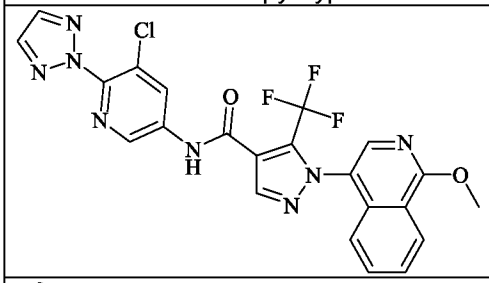
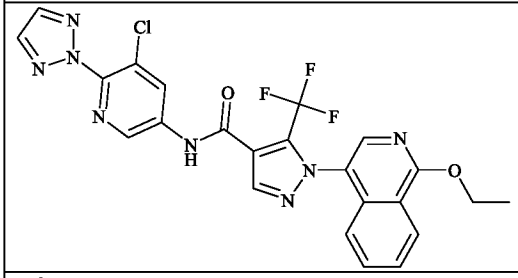
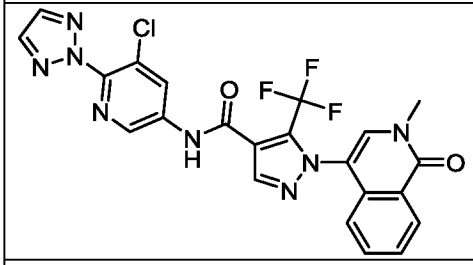
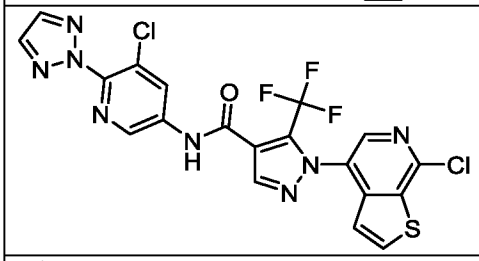
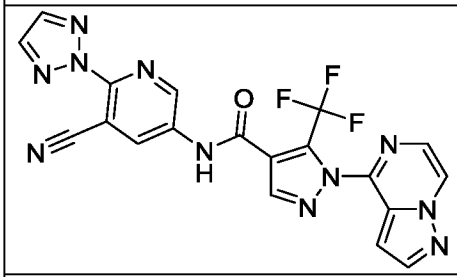
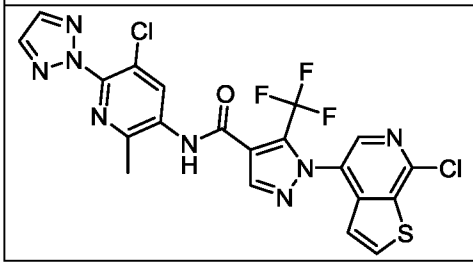
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	409	4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин 6-оксид
	410	4-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин 6-оксид
	411	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-ціаноізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	412	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-ціанохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	413	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-ціанохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	414	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-ціаноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

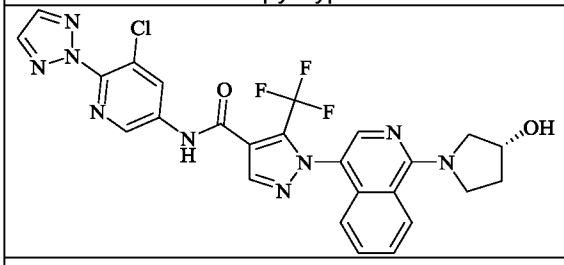
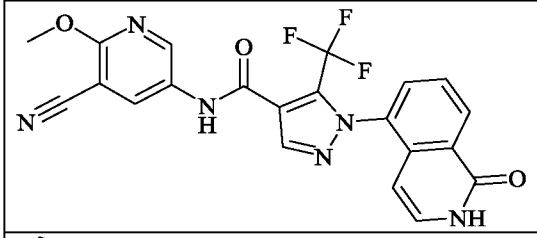
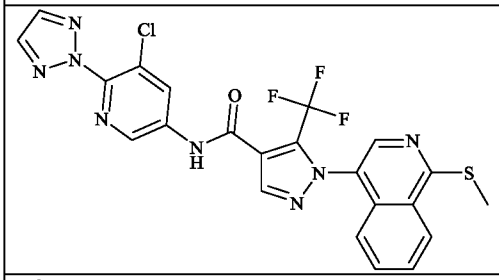
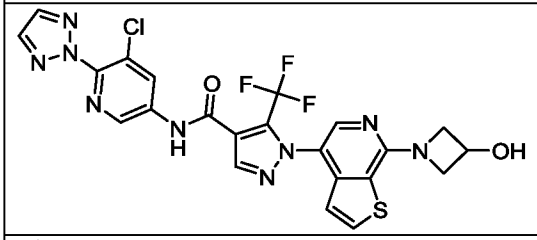
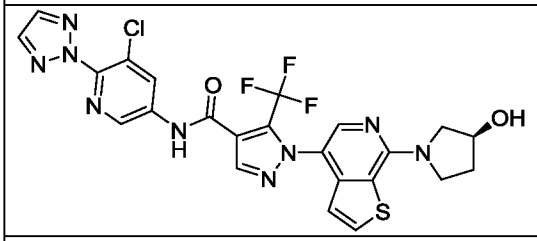
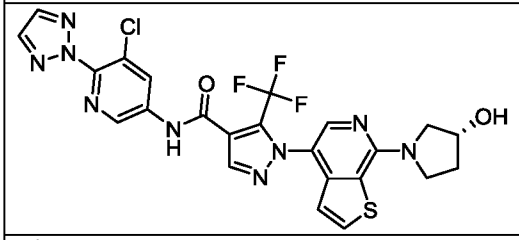
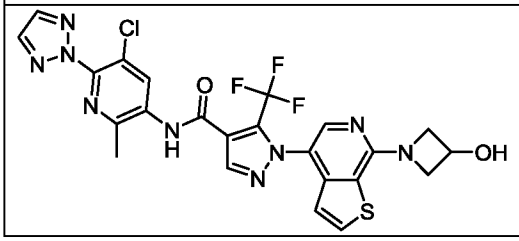
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	415	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-ціанотієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	416	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-ціанотієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	417	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксихінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	418	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	419	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	420	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксихінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

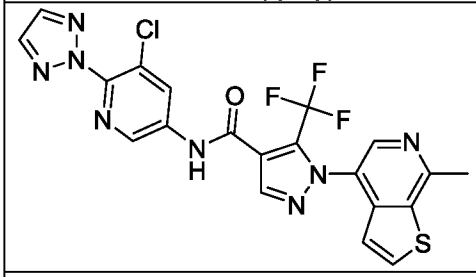
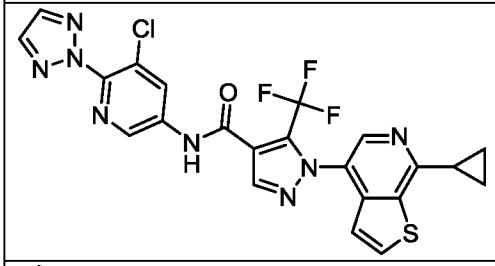
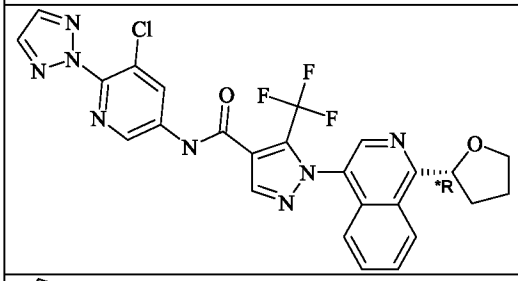
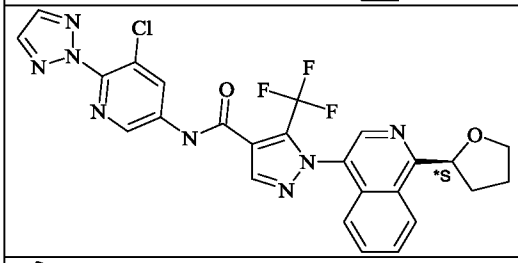
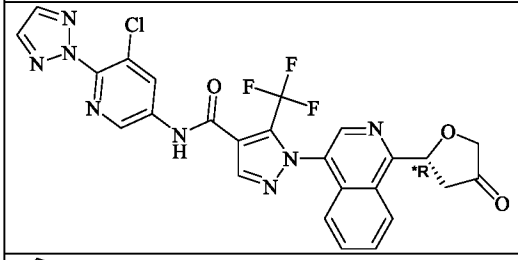
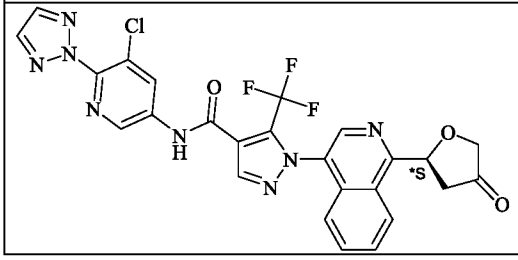
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	421	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	422	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-етоксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	423	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	424	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	425	N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	426	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

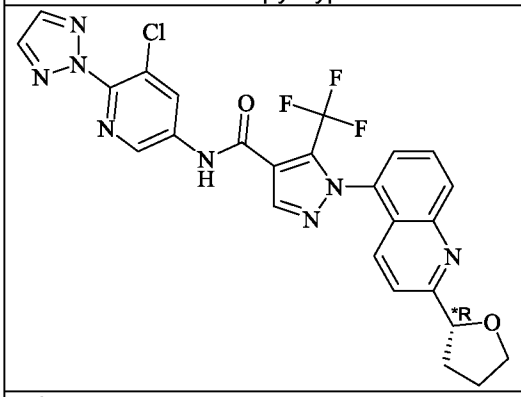
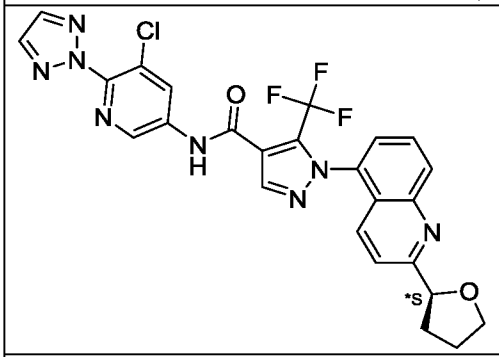
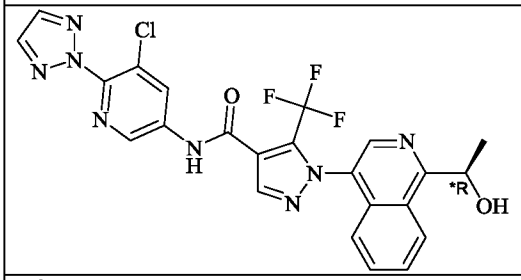
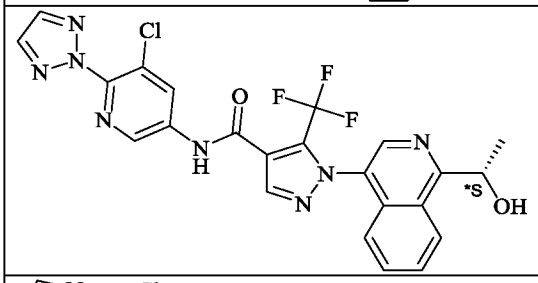
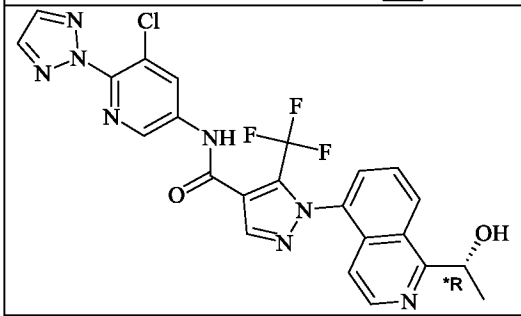
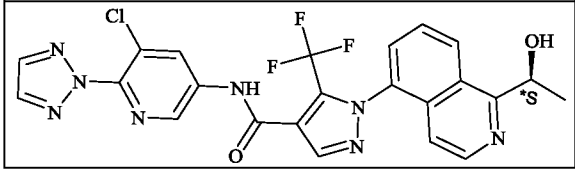
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	427	(R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	428	N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	429	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метилтіо)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	430	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	431	(S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксипіролідин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	432	(R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксипіролідин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	433	N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

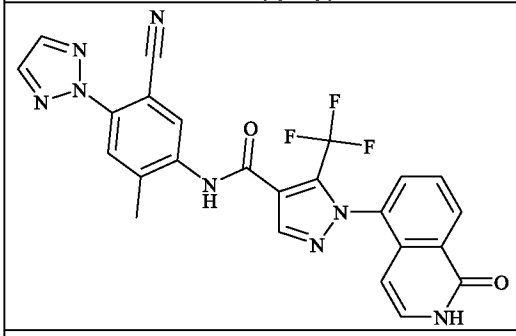
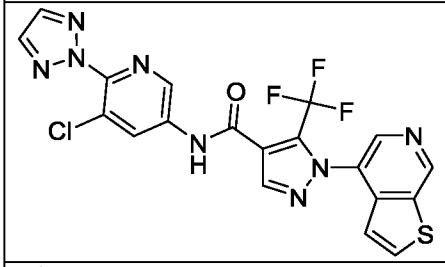
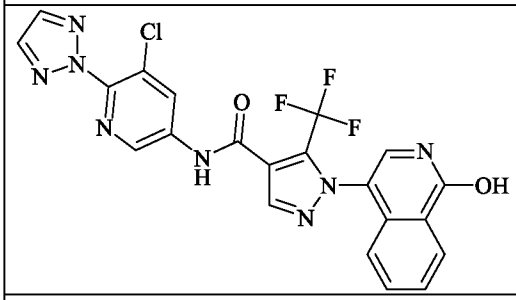
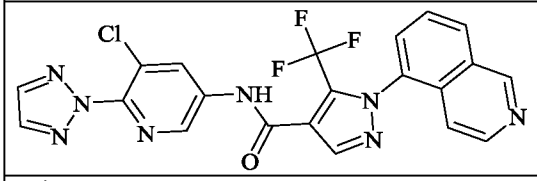
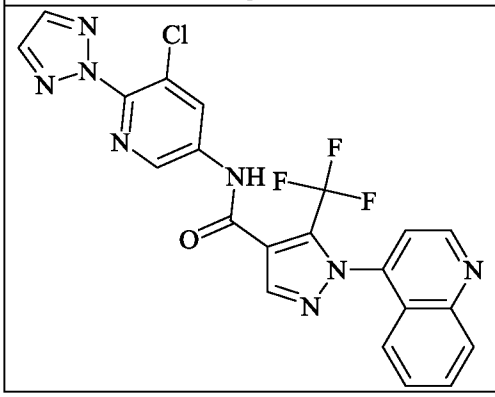
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	434	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-метилтієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	435	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-циклопропілтієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	436	(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	437	(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	438	(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	439	(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

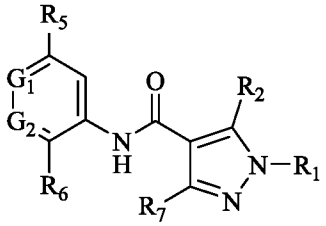
Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	440	(*R)-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	441	(*S)-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	442	(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	443	(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	444	(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	445	(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

Таблиця 1

Структура	№ сполуки	Назва сполуки
	446	N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	447	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	448	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	449	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід
	450	N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід

В подальшому варіанті втілення цей винахід стосується сполуки формули (I)



, Формула (I)

вибрана з групи, що складається з:

N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-хлорфеніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ізобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ізопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-

піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-метилізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(бензофуран-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(1-метоксіетил)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(6-ціано-5-фторпірідін-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
метил 3-хлор-5-(3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамідо)піколінату;
N-(5-хлор-6-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(дифторметил)-1-(ізохінолін-1-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-хлорфеніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-ціано-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(тіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-4-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-фторхінолін-7-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1Н-індазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(1Н-імідазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(4-амінобутил)-3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамідо)піколінаміду;

1-(ізохінолін-4-іл)-N-(2-метил-6-(трифторметил)піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

метил 6-хлор-4-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамідо)піколінату;

метил 4-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамідо)піколінат

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-циклопропоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-етоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(6-(4-амінобутокси)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-циклопропоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

1-(цинолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;

N-(8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,6-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(6-(4-(4-амінобутил)піперазин-1-карбоніл)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фталазин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піразин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(1H-імідазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хіноксалін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

трет-бутил 2-(5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)азетидин-1-карбоксилату;

N-(3-(метилсульфоніл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1,5-біс(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(3-(метилсульфоніл)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-7-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(2-(азетидин-2-іл)хінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-метил-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(2,5-діетил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксихінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-аміноізохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-ціанохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(2-хлорхінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-хлорхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-2-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,6-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2-оксопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(5-ціано-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

2-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти;

N-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(2-метилпіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилтієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-(азетидин-3-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти;

N-(5-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(4-амінобутил)-3-ціано-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінаміду;

2-ціано-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)бензойної кислоти;

N-(4-(4-(амінометил)-1H-піразол-1-іл)-3-метилфеніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(2-амінохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-4-іл)-5-

(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміноізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-метил-6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-етоксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(2-амінохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-ацетилізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(піролідин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(2-амінохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
2-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метилтіо)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]тіазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ціано-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(2-ацетилхінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(6-(5-(амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(2-(азетидин-2-іл)хінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-етоксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
метил 1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-2-етил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-

(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піримідин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксихінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
3-(3-ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти;
1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
метил 2-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату;
N-(5-ціано-6-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
метил 3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінату;
N-(6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(диметиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(дифторметил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(5-фторхінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-піразоло[4,3-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фторізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1,1-дифторетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

5-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(5-оксопіролідин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

метил 3-(3-ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилату;

N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,5-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(5-((диметиламіно)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(6-(4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-((N-метилформамідо)метил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піразин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,7-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(2-амінобензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізотіазоло[5,4-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(1H-пірол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(2-амінобензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

5-бром-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-ціанохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-хлорізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-(1,4-діоксан-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-індазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-2-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(5-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-бром-6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(дифторметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метоксиметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(1-гідроксіетил)хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(бензо[d]ізотіазол-3-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-фторхінолон-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин 6-оксиду;

1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тіазоло[5,4-d]піримідин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хіназолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-ціаноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(4-(4-(амінометил)-1H-піразол-1-іл)-3-хлорфеніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолон-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(гідроксиметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилтієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(бензо[d]оксазол-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(3-хлор-4-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(8-амінохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін 1-оксиду;

N-(5-ціано-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

метил 2-ціано-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)бензоату;

N-(6-(5-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(4-ціано-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(6-(5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(6-(5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-

іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-хлорімідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-гідроксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[1,2-а]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
4-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)ізохінолін-1-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-а]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[1,2-а]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,7-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-а]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-с]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-а]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(1-гідроксіетил)тієно[2,3-с]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
метил-2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилату;
N-(5-хлор-6-(4-((диметиламіно)метил)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-бром-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-ціаноізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-

(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміно-8-фтороізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(4-амінонафталін-1-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фтор-2-метоксифеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтороізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(5-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-

піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміно-8-фтороізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-7-карбоксаміду;
1-(7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(2-морфолінопіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(2-метоксипіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-етиніл-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксипіролідін-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксипіролідін-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-ціанотієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксіазетідин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
4-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-7-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-циклопропілтієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-метилтієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-ціанотієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N-метилтієно[2,3-c]піридин-7-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксіазетідин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-

(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(6-метил-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-N-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

3-хлор-N, N-диметил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінаміду;

1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(2-ціанопіридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

3-хлор-N-метил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінаміду;

1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(6-метил-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

1-(8-фторімідазол[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

метил 3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінату;

1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(2-(2-метоксіетокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

(*S)-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду;

або її фармацевтично прийнятної сольової форми.

Для використання у медицині солі сполук формули (I) належать до нетоксичних "фармацевтично прийнятних солей". Однак для отримання сполук формули (I) або їхніх фармацевтично прийнятних сольових форм можливе використання інших солей. Відповідні фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) включають кислотно-адитивні солі, які можуть бути отримані, наприклад, шляхом змішування розчину сполуки з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, як-от хлористоводневої кислоти, сірчаної кислоти, фумарової кислоти, малеїнової кислоти, бурштинової кислоти, оцтової кислоти, бензойної кислоти, лимонної кислоти, винної кислоти, вугільної кислоти або фосфорної кислоти. Крім того, коли сполуки формули (I) містять кислотну функціональну групу, їхні відповідні фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів, як-от солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, як-от солі кальцію або магнію; а також солі, утворені з відповідними органічними лігандами, як-от четвертинні солі амонію. Таким чином, репрезентативні фармацевтично прийнятні солі включають ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітартрат, борат, бромід, едетат кальцію, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, фумарат, глуцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат, амонійну сіль N-

метилглюкаміну, олеат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, танат, тартрат, теоклат, тозилат, триетіодид і валерат.

Репрезентативні кислоти й основи, які можна використовувати для отримання фармацевтично прийнятних солей, включають кислоти, що включають у себе оцтову кислоту, 2,2-дихлороцтову кислоту, ацильовані амінокислоти, адипінову кислоту, альгінову кислоту, аскорбінову кислоту, L-аспарагінову кислоту, бензолсульфонову кислоту, бензойну кислоту, 4-ацетамідобензойну кислоту, (+)-камфорну кислоту, камфорсульфонову кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфонову кислоту, капринову кислоту, капронову кислоту, каприлову кислоту, коричну кислоту, лимонну кислоту, цикламову кислоту, додецилсірчану кислоту, етан-1,2-дисульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, 2-гідроксіетансульфонову кислоту, мурашину кислоту, фумарову кислоту, галактарову кислоту, гентизинову кислоту, глюкогептонову кислоту, D-глюконову кислоту, D-глюкуронову кислоту, L-глутамінову кислоту, α-оксоглутарову кислоту, гліколеву кислоту, гіпурову кислоту, бромистоводневу кислоту, хлористоводневу кислоту, (+)-L-молочну кислоту, (±)-DL-молочну кислоту, лактобіонову кислоту, малеїнову кислоту, (–)-L-яблучну кислоту, малонову кислоту, (±)-DL-мигдалеву кислоту, метансульфонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, нафталін-1,5-дисульфонову кислоту, 1-гідрокси-2-нафтойну кислоту, нікотинову кислоту, азотну кислоту, олеїнову кислоту, оротову кислоту, щавлеву кислоту, пальмітинову кислоту, памову кислоту, фосфорну кислоту, L-піроглутамінову кислоту, саліцилову кислоту, 4-аміносаліцилову кислоту, себацинову кислоту, стеаринову кислоту, бурштинову кислоту, сірчану кислоту, дубильну кислоту, (+)-L-винну кислоту, тіоціанову кислоту, пара-толуолсульфонову кислоту та ундециленову кислоту; а також основи, що включають у себе аміак, L-аргінін, бенетамін, бензатин, гідроксид кальцію, холін, деанол, діетаноламін, діетиламін, 2-(діетиламіно)-етанол, етаноламін, етилендіамін, N-метилглюкамін, гідрабамін, 1H-імідазол, L-лізин, гідроксид магнію, 4-(2-гідроксіетил)-морфолін, піперазин, гідроксид калію, 1-(2-гідроксіетил)-піролідин, гідроксид натрію, триетаноламін, трометамін і гідроксид цинку.

Варіанти втілення цього винаходу включають проліки сполук формули (I). Загалом, такі проліки є функціональними похідними сполук, які легко перетворюються на необхідну сполуку in vivo. Таким чином, у варіантах втілення способів лікування або профілактики цього винаходу термін "введення" охоплює лікування або профілактику різних захворювань, станів, синдромів і порушень, описаних з конкретно розкритої сполукою або сполукою, яка могла не бути конкретно розкрита, але яка після введення пацієнтові in vivo перетворюється на зазначену сполуку. Загальноприйняті процедури відбору й приготування відповідних похідних проліків описані, наприклад, у "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

У випадках, коли сполуки згідно з варіантами втілення цього винаходу мають принаймні один хіральний центр, вони можуть відповідно існувати як енантіомери. Коли сполуки мають два або більше хіральних центрів, вони можуть додатково існувати в вигляді діастереомерів. Слід розуміти, що всі такі ізомери та їхні суміші входять до обсягу цього винаходу. Крім того, деякі кристалічні форми цих сполук можуть існувати як поліморф і, як такі, що передбачено входять до обсягу цього винаходу. На додаток, деякі з цих сполук можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або з загальновідомими органічними розчинниками, і такі сольвати передбачено охоплені межами обсягу цього винаходу. Фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що термін "сполука", вживаний у цьому документі, призначений для включення сольватованих сполук формули (I).

Якщо процеси отримання сполук згідно з конкретними варіантами втілення винаходу призводять до утворення суміші стереоізомерів, то ці стереоізомери можуть бути розділені за допомогою стандартних методик, як-от препаративної хроматографії. Можна отримувати сполуки в рацемічній формі або ж можна отримувати окремі енантіомери способом енантіоспецифічного синтезу або шляхом розділення. Сполуки можна, наприклад, розділяти на енантіомери, що входять до їхнього складу, за допомогою стандартних методик, як-от отримання діастереомерних пар шляхом утворення солі з оптично активною кислотою, такою як (-)-ди-п-толуоїл-d-винна кислота й/або (+)-ди-п-толуоїл-l-винна кислота, з подальшою фракційною кристалізацією й регенеруванням вільної основи. Сполуки також можна розділяти шляхом отримання діастереомерних естерів або амідів із наступним хроматографічним розділенням і видаленням хіральної допоміжної групи. Як варіант, сполуки можна розділити з використанням ВЕРХ-колонки з хіральною фазою.

Один варіант втілення цього винаходу стосується композиції, зокрема фармацевтичної композиції, яка містить, складається з й/або складається по суті з (+)-енантіомеру сполуки формули (I), причому вказана композиція по суті не містить (-)-ізомеру вказаної сполуки. У контексті цього винаходу "по суті не містить" означає менше ніж приблизно 25 %, переважно

менше ніж приблизно 10 %, переважніше менше ніж приблизно 5 %, ще переважніше менше ніж приблизно 2 % і навіть ще переважніше менше ніж приблизно 1 % (-)-ізомеру, обчислюваного як

$$\%(+)-\text{Енантіомеру} = \frac{(\text{маса}(+)-\text{енантіомеру})}{(\text{маса}(+)-\text{енантіомеру})+(\text{маса}(-)-\text{енантіомеру})}\times 100$$

.

Інший варіант втілення цього винаходу являє собою композицію, зокрема фармацевтичну композицію, яка містить, складається з або складається по суті з (-)-енантіомеру сполуки формули (I), причому вказана композиція по суті не містить (+)-ізомеру вказаної сполуки. У контексті цього винаходу "по суті не містить" означає менше ніж приблизно 25 %, переважно менше ніж приблизно 10 %, переважніше менше ніж приблизно 5 %, ще переважніше менше ніж приблизно 2 % і навіть ще переважніше менше ніж приблизно 1 % (+)-ізомеру, обчислюваного як

$$\%(-)-\text{Енантіомеру} = \frac{(\text{маса}(-)-\text{енантіомеру})}{(\text{маса}(+)-\text{енантіомеру})+(\text{маса}(-)-\text{енантіомеру})}\times 100$$

.

Передбачається, що в рамках цього винаходу будь-який один або декілька елементів, зокрема, коли згадується в зв'язку зі сполукою формули (I), має включати всі ізотопи й ізотопні суміші вказаного (-их) елемента (-ів), природні або отримані синтетичним шляхом, у формі, що поширена в природі, або в ізотопно-збагаченій формі. Наприклад, посилання на водень включає до свого обсягу ^{1}H, ^{2}H (D) і ^{3}H (T). Так само посилання на вуглець і кисень включає до свого обсягу, відповідно, ^{12}C, ^{13}C і ^{14}C й ^{16}O й ^{18}O. Ізотопи можуть бути радіоактивними або нерадіоактивними. Мічені радіоактивними ізотопами сполуки формули (I) можуть містити один або декілька радіоактивних ізотопів, вибраних з-поміж групи з ^{3}H, ^{11}C, ^{18}F, ^{122}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br і ^{82}Br. Переважно радіоактивний ізотоп вибирають з-поміж групи, що складається з ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C і ^{18}F.

Під час будь-якого зі способів отримання сполук різних варіантів втілення цього винаходу може бути необхідним й/або бажаним захистити чутливі або реакційні групи на будь-якій із задіяних молекул. Це можна реалізувати за допомогою стандартних захисних груп, як-от описаних у публікаціях 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; і T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999. Ці захисні групи можна видаляти на зручній подальшій стадії з використанням відомих у цій галузі способів.

Незважаючи на те, що сполуки варіантів втілення цього винаходу (включаючи їхні фармацевтично прийнятні солі й фармацевтично прийнятні сольвати) можна вводити самі, їх, як правило, вводять у суміші з фармацевтично прийнятним носієм, фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною й/або фармацевтично прийнятним розріджувачем, які вибирають відповідно до вибраного шляху введення й стандартної фармацевтичної або ветеринарної практики. Таким чином, конкретні варіанти втілення цього винаходу стосуються фармацевтичних і ветеринарних композицій, що містять сполуки формули (I) і принаймні один фармацевтично прийнятний носій, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину й/або фармацевтично прийнятний розріджувач.

Як приклад, у фармацевтичних композиціях згідно з варіантами втілення цього винаходу сполуки формули (I) можуть бути змішані з будь-якою (-ими) відповідною (-ими) зв'язувальною (-ими) речовиною (-ами), ковзною (-ими) речовиною (-ами), агентом (-ами) суспендування, агентом (-ами) покриття, солюбілізуючим (-и) агентом (-ами) і їхніми комбінаціями.

Тверді лікарські дозовані форми для перорального введення, як-от таблетки або капсули, що містять сполуки цього винаходу, можна, за необхідності, вводити принаймні в одній лікарській дозованій формі за раз. Також можливе введення сполук у композиціях із пролонгованим вивільненням.

Додаткові форми для перорального введення, у яких можна вводити сполуки цього винаходу, включають еліксири, розчини, сиропи й суспензії; кожна форма необов'язково містить ароматизатори й барвники.

Альтернативно сполуки формули (I) можна вводити шляхом інгаляції (інтратрахеальної або інтраназальної), або у формі супозиторія чи песарія, або їх можна наносити місцево в формі лосьйону, розчину, крему, мазі або присипки. Наприклад, вони можуть бути включені до складу крему, який містить, складається з й/або складається по суті з водної емульсії поліетиленгліколів або рідкого парафіну. Вони також можуть бути включені до складу мазі в концентрації від приблизно 1 % до приблизно 10 % від маси крему, причому мазь містить, складається з й/або складається по суті з основи з воску або м'якого парафіну разом з будь-якими стабілізаторами й консервантами, які можуть бути необхідними. Альтернативні способи введення включають трансдермальне введення з використанням пластиру для введення

лікарських засобів через шкіру або трансдермального пластиру.

Фармацевтичні композиції цього винаходу (як й окремо сполуки цього винаходу) можна також вводити шляхом парентеральної ін'єкції, наприклад внутрішньокавернозно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно або інтратекально. У цьому випадку композиції містять також принаймні одне з відповідного носія, відповідної допоміжної речовини й відповідного розріджувача.

Для парентерального введення композиції цього винаходу найкраще використовувати в формі стерильного водного розчину, який може містити інші речовини, наприклад достатню кількість солей і моносахаридів, щоб отримати розчин, ізотонічний до крові.

Для букального або сублінгвального введення фармацевтичні композиції цього винаходу можна вводити в формі таблеток або пастилок, які можна вводити до складу лікарської форми загальноприйнятим способом.

Як додатковий приклад, фармацевтичні композиції, що містять принаймні одну зі сполук формули (I) як активний інгредієнт, можна отримувати, змішуючи сполуку (-и) звичайними методиками фармацевтичного компонування з фармацевтично прийнятним носієм, фармацевтично прийнятним розріджувачем й/або фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною. Носій, допоміжна речовина й розріджувач можуть мати різноманітні форми залежно від бажаного шляху введення (як-от перорального, парентерального тощо). Таким чином, для рідких препаратів для перорального введення, як-от суспензій, сиропів, еліксирів і розчинів, відповідні носії, допоміжні речовини й розріджувачі включають воду, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, стабілізатори, барвники тощо; для твердих препаратів для перорального введення, як-от порошків, капсул і таблеток, відповідні носії, допоміжні речовини й розріджувачі включають крохмалі, цукри, розріджувачі, гранулюючі агенти, ковзні речовини, зв'язувальні речовини, дезінтегруючі агенти тощо. На тверді препарати для перорального введення також можуть бути необов'язково нанесені покриття з таких речовин, як цукри, або вони можуть бути вкриті ентеросолюбільною оболонкою, щоб таким чином модулювати основне місце абсорбування й дезінтеграції. Для парентерального введення носій, допоміжна речовина й розріджувач зазвичай включатимуть стерильну воду, а для підвищення розчинності й консервування композиції можна додавати й інші інгредієнти. Суспензії або розчини для ін'єкцій також можна готувати з використанням водних носіїв разом з відповідними добавками, як-от солюбілізаторами й консервантами.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) або її фармацевтичної композиції включає діапазон доз активного інгредієнта від приблизно 0,1 мг до приблизно 3000 мг, або будь-яку конкретну кількість або діапазон з цього діапазону, зокрема від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг, або будь-яку кількість або діапазон з цього діапазону, або, більш конкретно, від приблизно 10 мг до приблизно 500 мг, або будь-яку кількість або діапазон з цього діапазону в схемі лікування для середньостатистичної (70 кг) людини від приблизно 1 до приблизно 4 разів на добу; хоча, для фахівця у цій галузі очевидно, що терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) буде змінюватися залежно від захворювань, синдромів, станів або порушень, що підлягають лікуванню.

Для перорального прийому фармацевтичну композицію переважно готують у формі таблеток, що містять приблизно 1,0, приблизно 10, приблизно 50, приблизно 100, приблизно 150, приблизно 200, приблизно 250 або приблизно 500 міліграмів сполуки формули (I).

Варіант втілення цього винаходу стосується фармацевтичної композиції для перорального прийому, яка містить сполуку формули (I) у кількості від приблизно 25 мг до приблизно 500 мг.

Переважно, сполуку формули (I) можна вводити як одну добову дозу, або загальну добову дозу можна вводити в розділених дозах два, три чи 4 рази на добу.

Оптимальні дози сполуки формули (I) для введення можна легко визначити; вони будуть змінюватися залежно від конкретної використовуваної сполуки, способу введення, концентрації препарату й ступеня розвитку захворювання, синдрому, стану або порушення. Крім того, чинники, пов'язані з конкретним суб'єктом, що підлягає лікуванню, які включають стать, вік, масу тіла, раціон суб'єкта й час уведення, зумовлюватимуть необхідність коригування дози для досягнення належного терапевтичного рівня й бажаного терапевтичного ефекту. Таким чином, наведені вище дозування є характерними для середнього випадку. Можуть існувати, звичайно, окремі випадки, у яких необхідні вищі або нижчі діапазони доз, і такі випадки входять до обсягу цього винаходу.

Сполуки формули (I) можна вводити в будь-якій із наведених вище композицій і схем дозування або за допомогою композицій і схем дозування, узвичаєних у цій галузі, завжди, коли застосування сполуки формули (I) необхідне для суб'єкта, який потребує цього.

В одному варіанті втілення ракові захворювання, для яких може бути корисно лікування

інгібіторами MALT1 цього винаходу, включають, серед іншого, лімфоми, лейкози, карциноми й саркоми, наприклад неходжкінська лімфома, дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ), лімфома з клітин мантії (ЛКМ), фолікулярна лімфома (ФЛ), лімфома лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT), лімфома з клітин маргінальної зони, Т-клітинна лімфома, лімфома Ходжкіна, лімфома Беркітта, множинна мієлома, хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), лімфобластний Т-клітинний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз (ХМЛ), волосатоклітинний лейкоз, гострий лімфобластний Т-клітинний лейкоз, плазмоцитома, імунобластний великоклітинний лейкоз, мегакаріобластний лейкоз, гострий мегакаріоцитарний лейкоз, промієлоцитарний лейкоз, еритолейкемія, головного мозку (гліоми), гліобластоми, рак молочної залози, колоректальний рак/рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак легені, включаючи недрібноклітинний, рак шлунку, рак ендометрія, меланома, рак підшлункової залози, рак печінки, рак нирки, плоскоклітинний рак, рак яєчника, саркома, остеосаркома, рак щитовидної залози, рак сечового міхура, рак голови та шиї, рак яєчка, саркома Юінга, рабдоміосаркома, медулобластома, нейробластома, рак шийки матки, рак нирок, рак уротелію, рак вульви, рак стравоходу, рак слинної залози, назофарангеальний рак, букальний рак, рак порожнини рота й СПШКТ (стромальна пухлина шлунково-кишкового тракту).

В іншому варіанті втілення інгібітори MALT1 цього винаходу можна використовувати для лікування імунологічних захворювань, які включають, серед іншого, аутоімунні та запальні порушення, наприклад артрит, запальне захворювання кишківника, гастрит, анкілозивний спондилоартрит, виразковий коліт, панкреатит, хвороба Крона, глютеїнова хвороба, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, вовчаковий нефрит, ревматична лихоманка, подагра, відторгнення органу або трансплантату, хронічне відторгнення алотрансплантату, гостра або хронічна хвороба "трансплантат проти господаря", дерматит, включаючи атопічний, дерматоміозит, псоріаз, хвороби Бехета, увеїт, міастенія, хвороба Гравеса, тиреоїдит Хашимото, синдром Сьоргена, розлади утворення пухирів, синдроми васкуліту, опосередкованого антитілами, імунокомплексні васкулітиди, алергічні розлади, астма, бронхіт, хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ), кістозний фіброз, пневмонія, захворювання легень, включаючи набряк, емболію, фіброз, саркоїдоз, гіпертензію й емфізему, силікоз, дихальну недостатність, синдром гострої дихальної недостатності, захворювання BENTA, бериліоз і поліміозит.

В іншому варіанті втілення цього винаходу сполуки цього винаходу можна застосовувати в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими агентами, більш конкретно з іншими протираковими агентами, наприклад хіміотерапевтичними, антипроліферативними або імуномодулюючими агентами, або з ад'ювантами в лікуванні раку, наприклад імуносупресивними або протизапальними агентами.

Можливі комбінації сполук цього винаходу можуть включати, серед іншого, інгібітори BTK (тирозинкінази Брутона), такі як ібрутиніб, інгібітори SYK, інгібітори PKC, інгібітори шляху PI3K, інгібітори родини BCL, інгібітори JAK, інгібітори PIM-кінази, ритуксимаб або інші В-клітинні антигензв'язувальні антитіла, а також агенти перенаправлення імунних клітин (наприклад, блінатумомаб або Т-клітини CAR) та імуномодулюючі агенти, такі як даратумумаб, антитіла проти PD1 й антитіла проти PD-L1.

ЗАГАЛЬНІ СПОСОБИ СИНТЕЗУ

Ілюстративні сполуки цього винаходу можуть бути синтезовані відповідно до загальних способів синтезу, описаних нижче й проілюстрованих відповідними схемами й прикладами. Оскільки схеми є ілюстрацією, цей винахід не слід вважати таким, що обмежується описаними в схемах і прикладах хімічними реакціями й умовами. Сполуки, аналогічні цільовим сполукам цих прикладів, можна отримувати відповідно до подібних шляхів синтезу. Розкриті сполуки придатні для використання в якості фармацевтичних агентів, як це описано в цьому документі. Різні вихідні матеріали, що використовуються в схемах і прикладах, є комерційно доступними або можуть бути отримані способами, добре відомими досвідченим фахівцям у цій галузі.

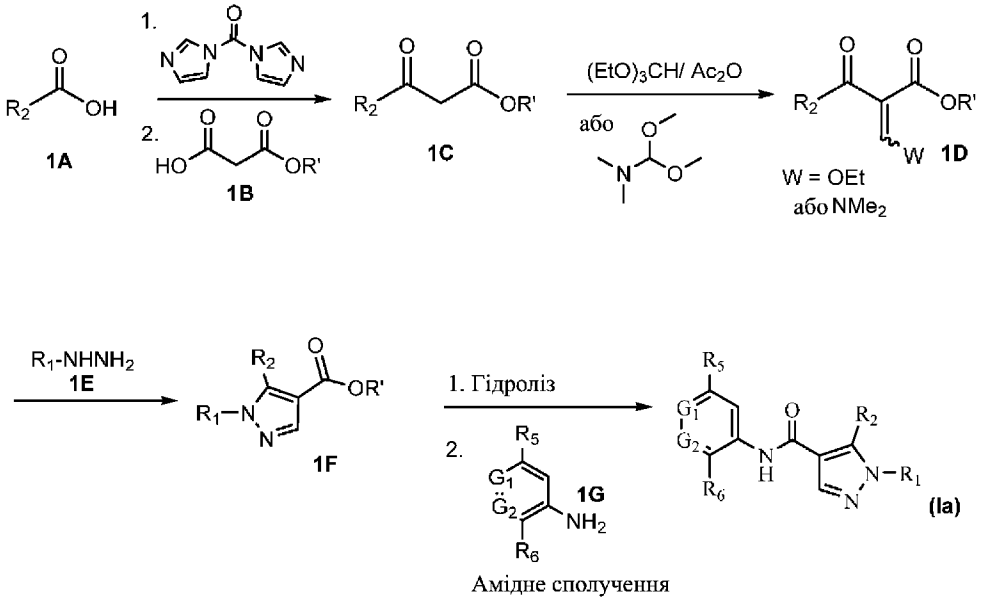
У цьому описі, зокрема в схемах і прикладах, використано такі скорочення.

ACN	ацетонітрил
AcOH	оцтова кислота
BINAP	2,2′-біс(дифенілфосфіно)-1,1′-бінафталін
Boc	трет-бутилкарбамат
BuLi	бутиллітій
Cbz	бензилкарбамат
DCM	дихлорметан
DMA	диметилацетамід

DME	диметиловий етер етиленгліколю
DMF	диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
EA	етилацетат
Et	етил
Et_2O	діетиловий етер
EtOAc	етилацетат
EtOH	етиловий спирт
FCC	колонкова флеш-хроматографія
год.	година (годин)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафторфосфат
HCHO	формальдегід
HCl	хлористоводнева кислота
ВЕРХ	високоефективна рідинна хроматографія
KCN	ціанід калію
РХМС	рідинна хроматографія високого тиску з використанням мас-спектрометра
LDA	діізопропіламід літію
LiOH	гідроксид літію
Me	метил
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метиловий спирт
мг	міліграм
хв	хвилин
NaCN	ціанід натрію
NaOH	гідроксид натрію
NaOtBu	трет-бутоксид натрію
NH_4Cl	хлорид амонію
Pd/C	паладій на вуглеці
$Pd_2(dba)_3$	трис(дибензиліденацетон)дипаладій
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій
$Pd(OAc)_2$	діацетат паладію
$Pd(PPh_3)_4$	тетракіс(трифенілфосфін)паладій
PPh_3	трифенілфосфін
п-TsOH	пара-толуолсульфонова кислота
кт або КТ	кімнатна температура
TBAF	фторид тетрабутиламонію
TMSI	іодтриметилсілан
t-Bu	трет-бутил
TFA	трифтороцтова кислота
TFAA	трифтороцтовий ангідрид
THF	тетрагідрофуран
TLC	тонкошарова хроматографія
Xantphos	4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен
Xphos	2-дициклогексилфосфіно-2′,4′,6′-тризопропілбіфеніл

Сполуки формули (Ia), де R_7 являє собою водень, можна отримувати відповідно до способу, наведеному на схемі 1.

Схема 1



Амідне сполучення

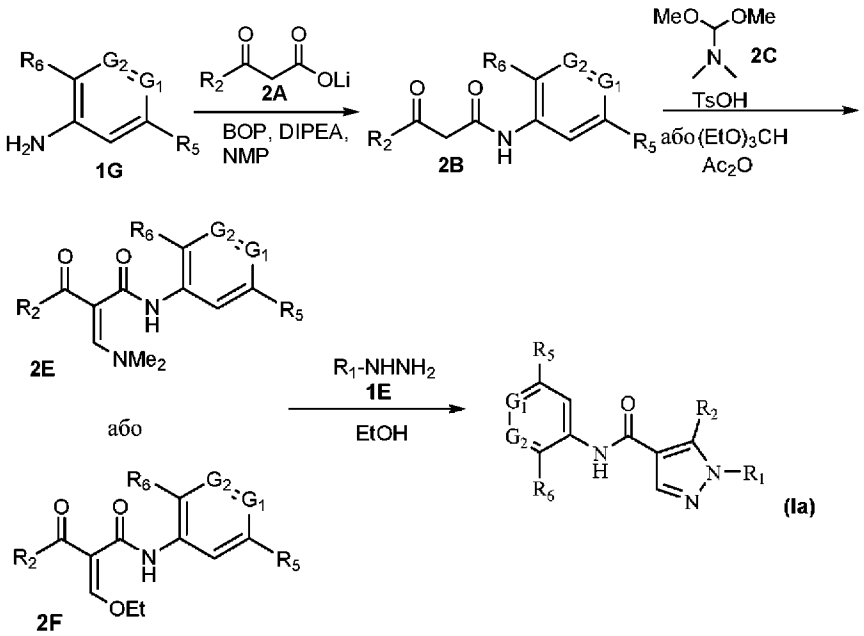
або 1G, основа

Карбонову кислоту формули (1A) можна обробити карбонілдиімідазолом з подальшим додаванням моноестеру малонової кислоти формули (1B), де R′ являє собою C_{1-4}алкіл, й основи, такої як ізопропілмагнійхлорид, для отримання кетоестеру формули (1C). Конденсація з триетилортоформіатом в оцтовому ангідриді або з 1,1-диметокси-N, N-диметилметанаміном може привести до отримання 2-етоксиметиліден-3-оксоестеру (або 2-((диметиламіно)метиліден-3-оксоестеру) формули (1D). Сполука формули (1D) може взаємодіяти з гідразином формули (1E) з утворенням піразолу формули (1F). Гідроліз естерної групи може бути здійснений шляхом обробки водним гідроксидом натрію в присутності спиртового співрозчинника з утворенням відповідної проміжної сполуки карбонової кислоти, яка згодом може бути перетворена в сполуку формули (I) при амідному сполученні зі сполукою формули (1G). Амідне сполучення може бути здійснено, наприклад, в присутності оксихлориду фосфору в піридині з отриманням відповідного хлорангідриду кислоти з подальшою обробкою сполукою формули (1G) в присутності основи. В одному варіанті втілення реакцію амідного сполучення проводять в присутності відповідного реагенту амідного сполучення, такого як HATU, в присутності основи, такої як, але не обмежуючись цим, диізопропілетиламін.

В альтернативному варіанті втілення естер піразолу формули (1F) може бути безпосередньо перетворений у сполуку формули (I) шляхом обробки сполукою формули (1G) й основою, наприклад трет-бутоксид калію.

Альтернативний шлях до сполук формули (Ia), де R_7 являє собою водень, наведено на схемі 2.

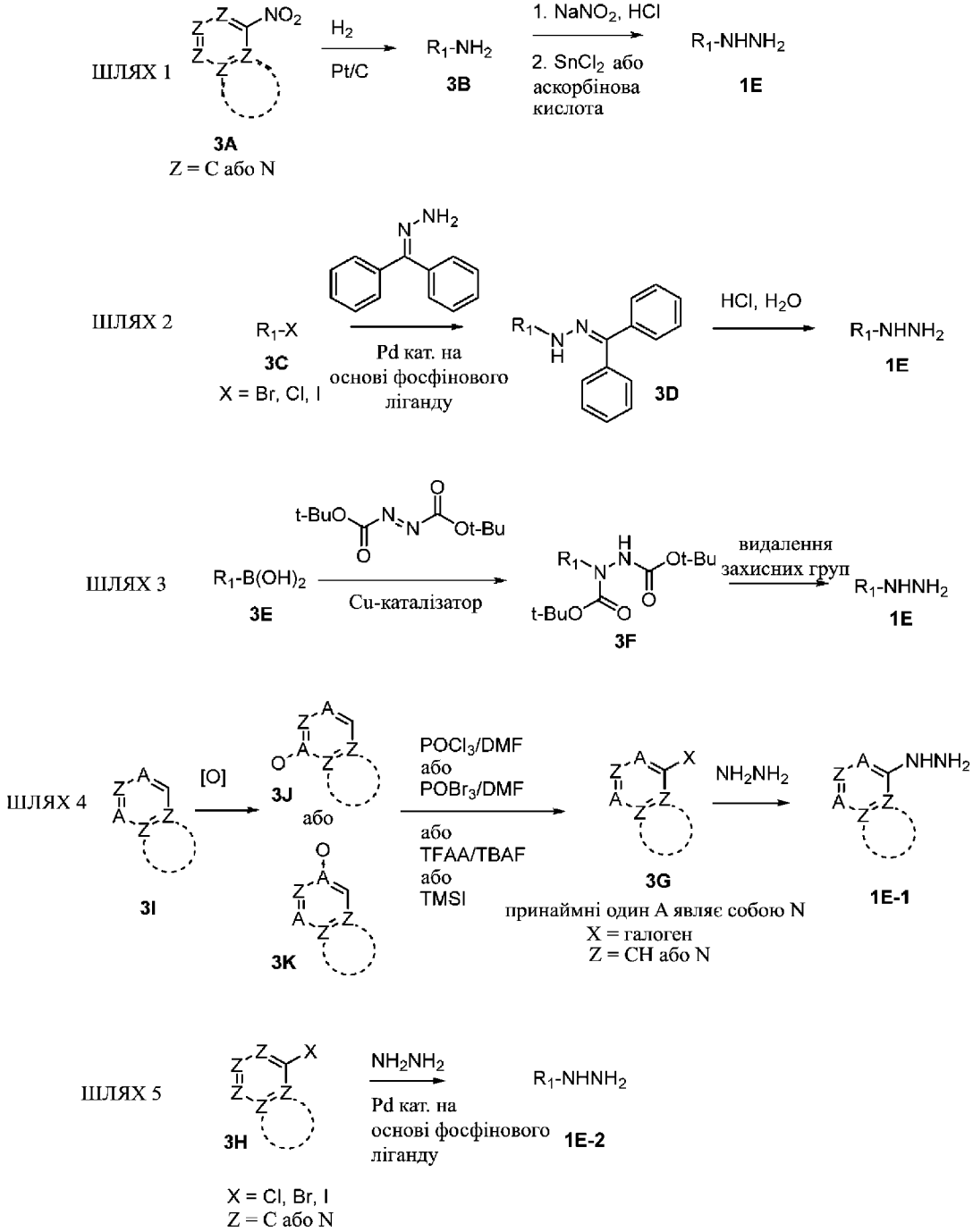
Схема 2



Анілін (1G) може бути сполучений з ацетоацетатом літію формули (2A) в присутності реагенту сполучення, такого як BOP, основи, такої як DIPEA, і розчинника, такого як NMP, з утворенням сполуки формули (2B). Сполука формули (2B) може потім взаємодіяти з DMF-DMA (2C) у присутності кислоти, такої як TsOH, або взаємодіяти з триетоксиметаном (2D) в AcOH, даючи сполуку формули (2E) або (2F), відповідно. Сполуку формули (2E) або (2F) потім може бути оброблено гідразином формули (1E) з отриманням сполуки формули (I).

На схемі 3 ілюструється отримання деяких проміжних сполук гідразину формули (1E), корисних для отримання сполук формули (I) цього винаходу.

Схема 3



Гетероариламін формули (3B) може бути перетворений у гетероарилдіазонієву сіль шляхом обробки нітритом натрію в кислих умовах. Цю проміжну сполуку може бути відновлено з використанням відновника, такого як хлорид олова (II) або аскорбінова кислота, з отриманням гідразину формули (1E). Щодо гетероариламінів формули (3B), які не постачаються на ринок, їх можна отримати шляхом відновлення гетеронітроарену (3A) з використанням водню і Pt/C або інших звичайних нітроредукуючих умов (перший шлях).

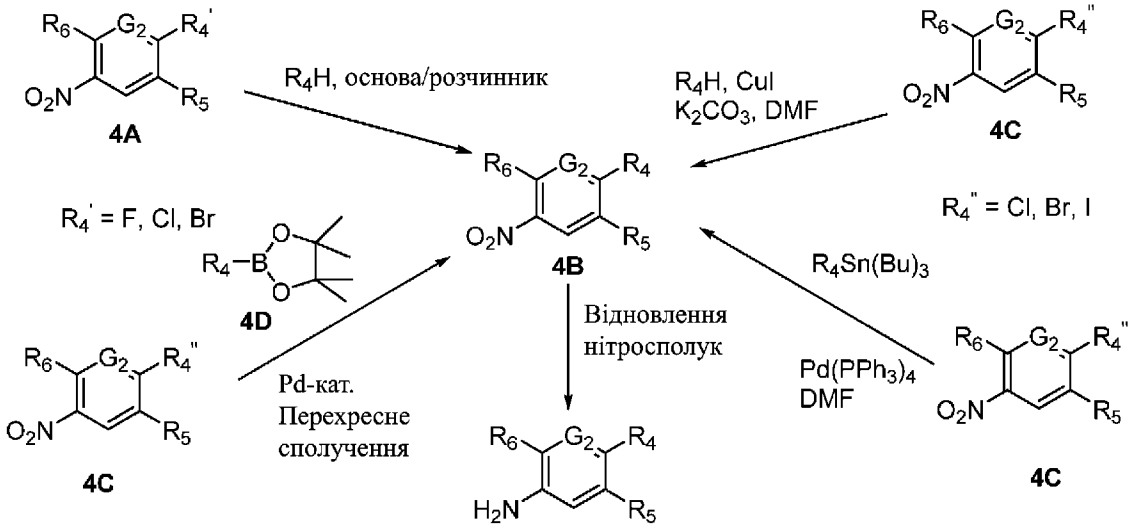
R_1-заміщені хлориди, броміди та йодиди можуть піддаватися сполученню за Бухвальдом-Хартвігом, що каталізується паладієм, з бензофенонгідразином в присутності ліганду, такого як Xantphos, й основи, такої як трет-бутоксид натрію, з отриманням гідразину формули (3D). Кислотний гідроліз може дати гідразин формули (1E) (другий шлях).

R_1-заміщені боронові кислоти можуть також служити прекурсорами сполук формули (1E) способом, вказаним у третьому шляху. Боронова кислота формули (3E) може піддаватися приєднанню, що каталізується Cu^{2+} (таким як $Cu(OAc)_2$, TEA в CH_2Cl_2), до ди-трет-бутилазодикарбоксилату з отриманням проміжної сполуки формули (3F), з якої можна видалити

захисні групи в кислотних умовах для отримання сполуки формули (1E). Гетероарилгідразини формули (1E-1), що мають атом азоту в орто- або пара-положенні відносно функціональної групи гідразину, можуть бути отримані шляхом прямого заміщення галогену гідразином або гідразин гідратом. (Гетеро)галогенарени формули (3G), які не постачаються на ринок, можуть бути отримані з їх відповідних (гетеро)аренів (3I) з окиснювачем, таким як mCPBA, з утворенням N-оксиду (3J) (або (3K)), який потім може бути перетворений у (гетеро)галогенарен 3G за допомогою обробки $POCl_3$ і DMF, $POBr_3$/DMF, TFAA/TBAF або TMSI (четвертий шлях). Альтернативно галогеновані (гетеро)арени формули (3H) можуть піддаватися перехресному сполученню, що каталізується паладієм, з гідразином для безпосереднього отримання проміжної сполуки (1E-2) (п'ятий шлях).

На схемі 4 проілюстровано безліч шляхів, доступних для синтезу проміжної сполуки (1G-1), де G_1 являє собою $C(R_4)$.

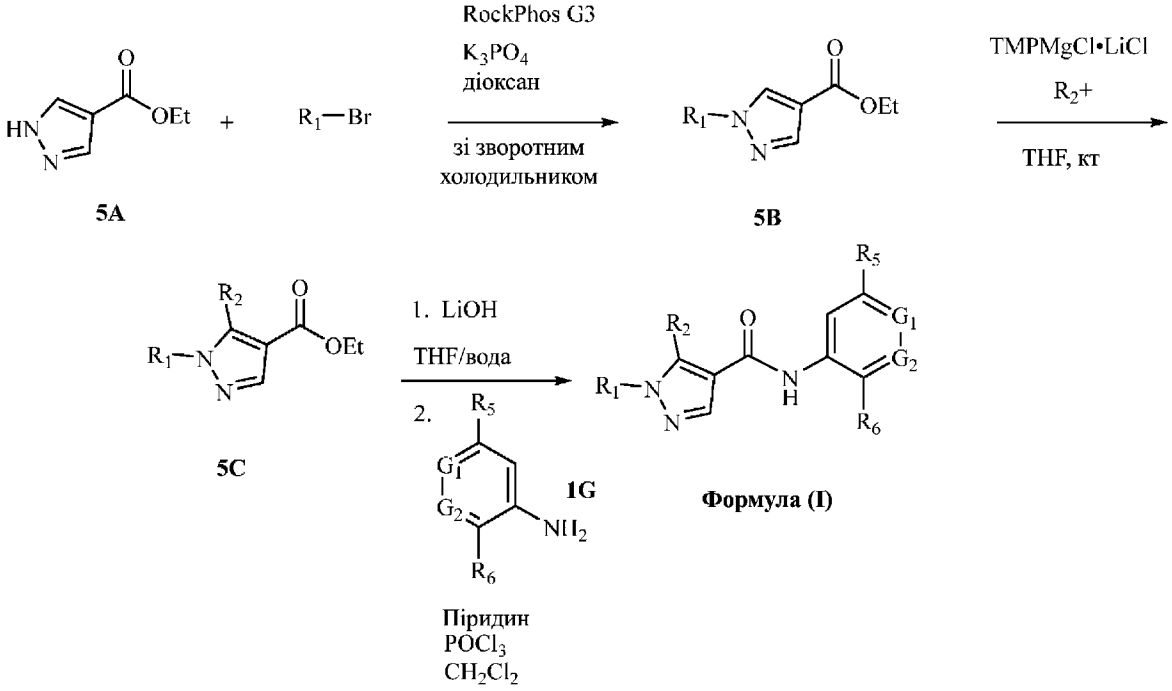
Схема 4



Сполука (B-1) може взаємодіяти зі сполукою формули R_4H в присутності основи, такої як Cs_2CO_3, в розчиннику, такому як DMF, з утворенням сполуки формули (4B). Альтернативно сполуку формули (4C) може бути оброблено реагентом для перехресного сполучення, таким як борний реагент формули (4D) або олов'яний реагент формули $R_4Sn(Bu)_3$; у присутності паладієвого каталізатора, який включає, серед іншого, $Pd(dppf)Cl_2$ або $Pd(PPh_3)_4$; у відповідному розчиннику або системі розчинників, такій як DMF, діоксан/вода тощо; з утворенням сполуки формули (4B). Інший відповідний шлях включає реакцію сполуки формули (4C) зі сполукою формули R_4H у присутності реагенту сполучення, такого як CuI, з основою, наприклад, Cs_2CO_3, і в розчиннику, такому як DMF, з отриманням сполуки формули (4B). Сполука формули (4B) може бути відновлена до сполуки формули (1G-1) з використанням відновлювального агента, такого як Zn або Fe, у присутності NH_4Cl у розчиннику, такому як MeOH.

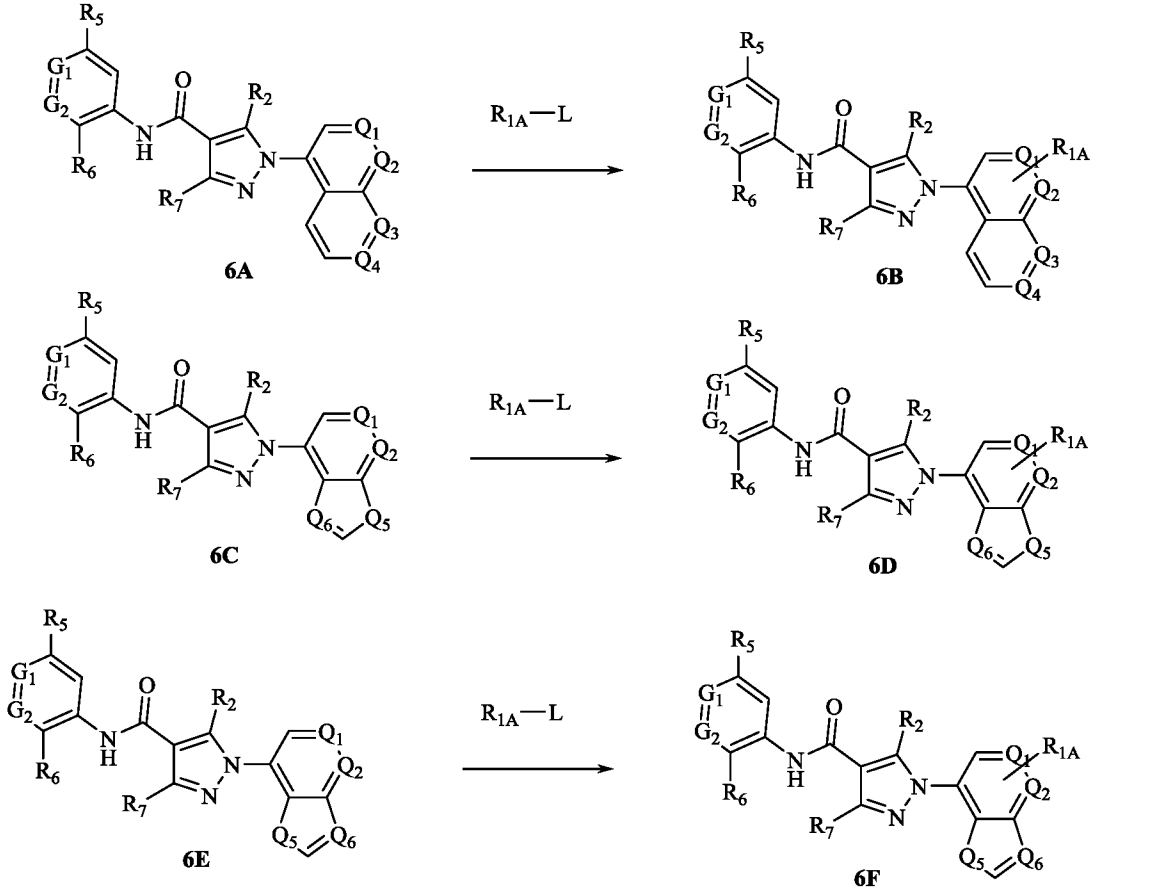
На схемі 5 проілюстровано отримання деяких сполук формули (I), в яких R_6 не є воднем.

Схема 5



На схемі 6 проілюстровано отримання деяких сполук формули (I) цього винаходу.

Схема 6



У разі, коли L являє собою H, алкілування сполук формул 6A, 6C і 6E може відбуватися за допомогою формування радикала з R_{1A}–L, що утворюється при обробці персульфатом амонієм і $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ у суміші води й CH_3CN або DMSO та TFA при опроміненні синім світлодіодом.

Альтернативно в разі, коли L являє собою H, алкілування сполук формул 6A, 6C і 6E може

відбуватися за допомогою формування радикала з R_{1A}-L, що генерується обробкою BPO і $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ у MEOH і TFA при опроміненні синім світлодіодом.

Коли L являє собою H, алкілування сполук формул 6A, 6C і 6E може відбуватися за допомогою формування радикала з R_{1A}–L, утвореного обробкою гептагідрату сульфату заліза(II) і перекисом водню в суміші води й CH_3CN або DMSO й H_2SO_4.

Коли L являє собою сульфонат цинку, алкілування сполук формул 6A, 6C і 6E може відбуватися за допомогою формування радикала з R_{1A}–L, що утворюється при обробці трет-бутилгідропероксидом у суміші води, DCM і TFA.

Аналогічно, коли L являє собою –COOH або сіль BF_3, алкілування сполук формул 6A, 6C і 6E може відбуватися за допомогою формування радикала з R_{1A}–L, що утворюється при обробці персульфатом амонію й нітратом срібла в суміші води й DCM або CH_3CN, або DMSO, або діоксану й TFA.

Сполуки формул 6A, 6C і 6E також можуть бути перетворені в їх відповідні N-оксиди шляхом обробки окиснювальним агентом, таким як m-CPBA, у DCM або THF. Указані N-оксиди необов'язково перетворюють в їх відповідні орто-CN похідні з використанням триметилсилілціаніду й DBU в розчиннику, такому як THF. Указані N-оксиди також можуть бути перетворені в їхні алкокси- або циклоалкоксипохідні під дією тозилангідриду, Na_2CO_3 і відповідно заміщеного алкіл-OH або циклоалкіл-OH-реагенту.

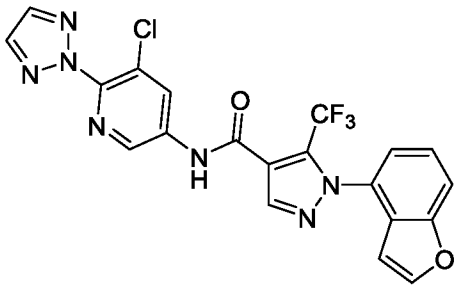
Альтернативно N-оксиди сполук формул 6A, 6C і 6E можуть бути перетворені в їхні відповідні орто-хлорпохідні під дією $POCl_3$, необов'язково в розчиннику, такому як $CHCl_3$, який можна використовувати в якості проміжної сполуки для отримання C_{1-6}алкілтіо, C_{1-6}циклоалкілтіо й зв'язані з сіркою гетероциклічні кільця цього винаходу. Подібним чином, орто-хлорпохідні можуть взаємодіяти з відповідним чином заміщеними амінами з отриманням C_{1-6}алкіламіно, C_{1-6}циклоалкіламіно або N-зв'язаних гетероциклічних кілець цього винаходу. Або орто-хлорпохідні можуть піддаватися реакції типу Сузукі на наступній стадії з відповідним чином заміщеною підходящою алкіл- або циклоалкілбороновою кислотою з отриманням сполуки формули (I).

Конкретні приклади

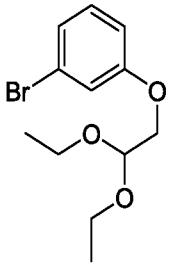
В наступних прикладах деякі продукти синтезу перераховані так, ніби вони були виділені в вигляді залишку. Середньому фахівцю в цій галузі буде також зрозуміло, що термін "залишок" не обмежує фізичний стан, у якому продукт був виділений, і може включати, наприклад, тверду речовину, масло, піну, смолу, сироп тощо.

Приклад 1

1-(Бензофуран-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 34



A. 1-Бром-3-(2,2-діетоксіетил)бензол, 1a

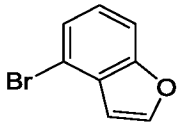


, 1a

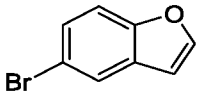
Гідрид натрію в мінеральній олії (7,6 г, чистота 60 %, 0,19 моль) порціями додавали в розчин при 0 °C (лід/вода), що складався з 3-бромфенолу (30 г, 0,17 ммоль) і DMF (200 мл), й отриману суміш перемішували протягом 10 хв при 0 °C. 2-Бром-1,1-діетоксіетан (31 мл, 0,21 ммоль) додавали до суміші при 0 °C й отриману суміш перемішували при 120 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Отриманий розчин виливали в воду та екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й

концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали шляхом FCC (петролейний етер:етилацетат = 10:1) з отриманням сполуки 1a (50 г, 99 %) у вигляді безбарвної олії. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,18–7,04 (м, 3H), 6,89–6,82 (м, 1H), 4,82 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,99 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,83–3,72 (м, 2H), 3,69–3,58 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 6H).

Б. 4-Бромбензофуран (1b) і 5-бромбензофуран (1c)



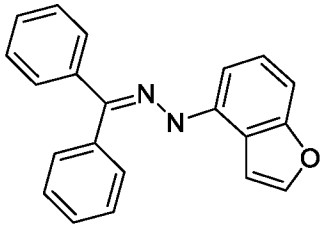
1b



1c

Поліфосфорну кислоту (PPA) (175 г, 519 ммоль) додавали до розчину, що складався з 1-бром-3-(2,2-діетоксіетокси)бензолу, 1a (50,0 г, 173 ммоль) і толуолу (200 мл) при кімнатній температурі в атмосфері $Ar_{(г)}$. Отриману суміш перемішували при 110 °C протягом 4 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Отриману суміш гасили охолодженою водою й екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер: етилацетат = 20:1) з утворенням суміші сполук 1b і 1c (21 г, 62 %) у вигляді безбарвної олії. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,70 (с, 1H), 7,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,43–7,34 (м, 2H), 7,18 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=1,2 Гц, 1H).

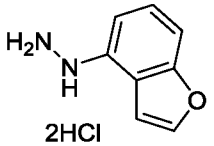
С. 1-(Бензофуран-4-іл)-2-(дифенілметилен)гідразин, 1d



, 1d

Суміш, що складалася зі сполук 1b і 1c (21 г, 53 ммоль), (дифенілметилен)гідразин (13 г, 64 ммоль), ацетат паладію (II) (1,2 г, 5,3 ммоль), Xphos (5,1 г, 11 ммоль), гідроксид натрію (4,3 г, 0,11 моль) і трет-AmOH (150 мл) перемішували при температури 100 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Суспензію фільтрували, а фільтр промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 10:1) з отриманням сполуки 1d (5,8 г, 17 %) у вигляді коричневої олії. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{16}N_2O$ 312,13; отримане m/z 313,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,77 (с, 1H), 7,66–7,60 (м, 4H), 7,59–7,52 (м, 2H), 7,43–7,29 (м, 5H), 7,22–7,16 (м, 1H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,98–6,95 (м, 1H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H). РХМС (IEP) m/z M+1: 313,0.

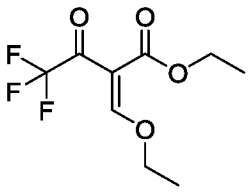
D. Бензофуран-4-ілгідразину дигідрохлорид, 1e



, 1e

Конц. HCl (50 мл) додавали до розчину, що складався з 1-(бензофуран-4-іл)-2-(дифенілметилен)гідразину, 1d (4,8 г, 15 ммоль) й EtOH (5 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням залишку, який додавали в воду (10 мл). Отриману суміш залужнювали 2 M NaOH до pH 13 й екстрагували етилацетатом (30 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту 1e (1,1 г, неочищений), який використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

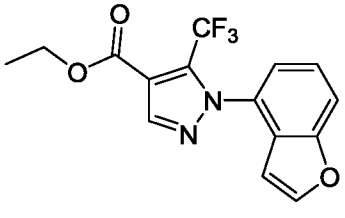
E. Етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифторо-3-оксобутаноат, 1f



, 1f

Етил 4,4,4-трифторо-3-оксобутаноат (30 г, 162,9 ммоль) додавали до розчину триетоксиметану (72,4 г, 488,8 ммоль) в оцтовому ангідриді (50 мл). Суміш перемішували при 135 °C протягом 18 год. Коричневу суміш концентрували, отримуючи етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифторо-3-оксобутаноат, 1f (38 г, 97,1 %) у вигляді коричневої олії, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 1,23–1,33 (м, 3 H) 1,40 (дт, J=14,18, 7,19 Гц, 3 H) 4,19–4,36 (м, 4 H) 7,66–7,87 (м, 1 H).

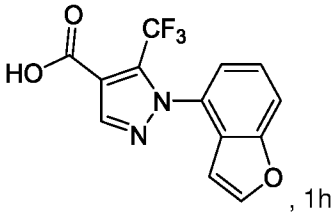
F. Етил 1-(бензофуран-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 1g



, 1g

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифторо-3-оксобутаноату, 1f (1,43 г, 5,97 ммоль), бензофуран-4-ілгідразин дигідрохлориду, 1e (1,10 г, 4,98 ммоль), триетиламіну (1,39 мл, 9,95 ммоль) й етанолу (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску, розбавляли водою (15 мл) й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 3:1) з отриманням сполуки 1g (250 мг, 15 %) у вигляді жовтої олії. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{15}H_{11}F_3N_2O_3$ 324,07; отримане m/z 324,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,20 (с, 1H), 7,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68–7,63 (м, 1H), 7,40 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=0,8, 2,4 Гц, 1H), 4,43–4,36 (м, 2H), 1,42–1,38 (м, 3H). РХМС (IEP) m/z M+1: 324,9.

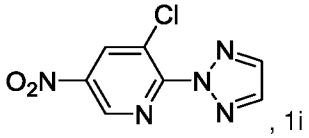
G. 1-(Бензофуран-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 1h



, 1h

Розчин, що складався з гідрату гідроксиду літію (97,1 мг, 2,31 ммоль) і води (5 мл), додавали до розчину, що складався з етил 1-(бензофуран-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 1g (250 мг, 0,771 ммоль) й етанолу (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який виливали в воду (5 мл) і підкислювали за допомогою 3 N HCl до pH, що приблизно дорівнює 5. Отриману суміш фільтрували й осад на фільтрі промивали водою (5 мл), а потім сушили в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 1 h (200 мг, 88 %) у вигляді жовтої твердого речовини. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{13}H_7F_3N_2O_3$ 296,04; отримане m/z 337,9 $[M+H+CH_3CN]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 13,40 (шир. с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53–7,41 (м, 2H), 6,76 (дд, J=1,2, 2,4 Гц, 1H).

H. 3-Хлор-5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин, 1i

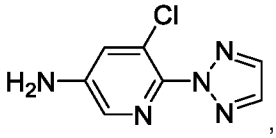


, 1i

Суміш 2,3-дихлор-5-нітропіридину (50 г, 259,08 ммоль), 1H-1,2,3-триазолу (19,683 г, 284,99 ммоль), карбонату калію (46,549 г, 336,81 ммоль) і CH_3CN (200 мл) нагрівали до 40 °C і перемішували протягом ночі. Додавали етилацетат (500 мл). Суміш промивали водою (500 мл ×

2) і соляним розчином (500 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску. Залишок розтирали з DCM (100 мл), фільтрували й тверду речовину збирали з отриманням сполуки 1i (40 г, 68 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 225,9. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 9,40 (д, J=2,0Гц, 1Н), 9,15 (д, J=2,0Гц, 1Н), 8,33 (с, 2Н).

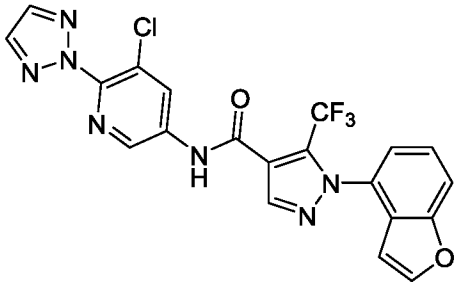
I. 5-Хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 1j



, 1j

3-Хлор-5-нітро-2-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин, 1i (20 г, 88,656 ммоль), MeOH (500 мл) і Pt/C (2 г, 5 %, 0,513 ммоль) додавали в пляшку для гідрогенізації об'ємом 1000 мл. Отриману суміш перемішували в атмосфері H_2 (30 фунтів/кв. дюйм) при 25 °С протягом 20 год. Суспензію фільтрували через шар діатомової землі й осад на фільтрі промивали етилацетатом (100 мл). Фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 0 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_3) з подальшою ліофілізацією до сухого залишку, з отриманням сполуки 1j (10,4 г, 60 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 196,1; ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,05 (с, 2Н), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 6,19 (с, 2Н).

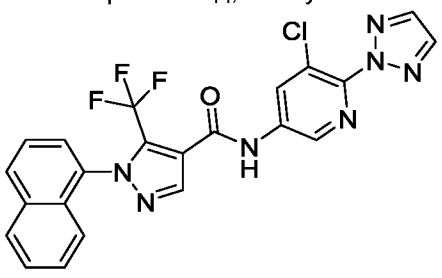
J. 1-(Бензофуран-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід; сполука 34



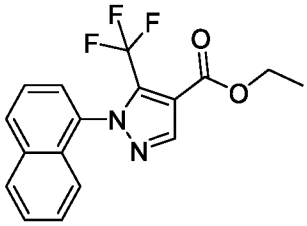
$POCl_3$ (112 мг, 0,729 ммоль) по краплям додавали до розчину, що складався з 1-(бензофуран-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, 1 h (180 мг, 0,608 ммоль), 5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (131 мг, 0,668 ммоль) і піридину (5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Отриману суміш розбавляли насич. водним $NaHCO_3$ (10 мл) й екстрагували етилацетатом (15 мл × 3). Органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 1:1) з отриманням неочищеної сполуки 34 (180 мг). Додаткове очищення препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 43 % до 73 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_3) давало сполуку 34, яку потім суспендували в воді (10 мл), заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 34 (166,10 мг, 57 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{11}ClF_3N_7O_2$ 473,06; отримане m/z 473,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,51 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,95 (с, 2Н), 7,76–7,68 (м, 2Н), 7,47–7,41 (м, 1Н), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,63 (д, J=1,6 Гц, 1Н).

Приклад 2

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід; сполука 2



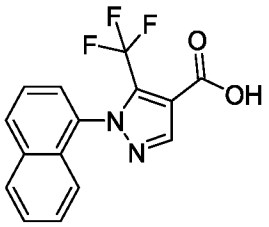
A. Етил 1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксилат, 2a



, 2a

Етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f (200 мг, 0,833 ммоль) додавали до розчину, що складався з нафталін-1-ілгідразину (162 мг, 0,833 ммоль), триетиламіну (168 мг, 1,67 ммоль) й етанолу (5 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником до 80 °C протягом 16 год. Отриману суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного залишку, який очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 × 25 мм × 10 мкм (від 50 % до 80 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % NH_3), що давало сполуку 2a. Сполуку 2a суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону, а потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 2a (129,80 мг, 47 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{17}H_{13}F_3N_2O_2$ 334,293; отримане m/z 335,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,26 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59–7,50 (м, 4H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,42 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХМС (IEP) m/z M+1: 335,0.

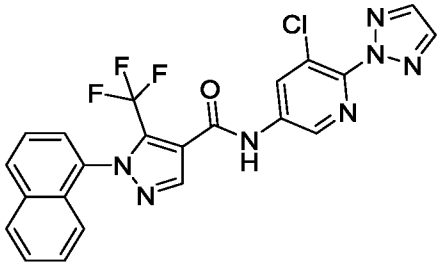
B. 1-(Нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 2b



, 2b

Розчин, що складався з етил 1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 2a (1,20 г, 3,59 ммоль), LiOH (452 мг, 10,8 ммоль) і води: суміш EtOH (12 мл, 1:2) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчин нейтралізували до pH приблизно 7 за допомогою 4 M HCl, екстрагували етилацетатом (30 мл × 3) і сушили над безводним Na_2SO_4. Екстракти концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 2b (1,00 г, 78 %), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP): розрахована маса $C_{15}H_9F_3N_2O_2$ 306,239; отримане m/z 306,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 13,43 (шир. с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80–7,74 (м, 1H), 7,72–7,55 (м, 4H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H).

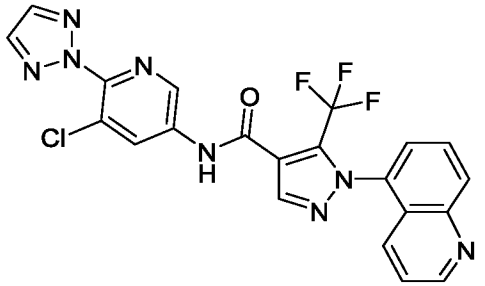
C. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 2



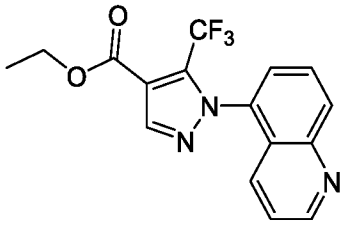
$POCl_3$ (90,1 мг, 0,588 ммоль) по краплям додавали до розчину, що складався з 1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 2b (150 мг, 0,490 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (105 мг, 0,539 ммоль) і піридину (2 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Отриману суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 46 % до 76 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням сполуки 2, яку потім суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону, а потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 2 (102,30 мг, 43 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{13}ClF_3N_7O$ 483,833; отримане m/z 484,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 9,08 (шир. с, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,76–7,62 (м, 3H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H). РХМС (IEP) m/z M+1: 483,9.

Приклад 3

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 8



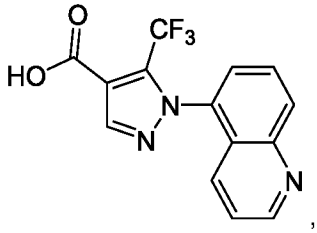
A. Етил 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 3a



, 3a

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (905 мг, 3,77 ммоль), 5-гідразинілхіноліну (500 мг, 3,14 ммоль) й етанолу (20 мл), перемішували при 80 °C протягом 16 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску, а потім очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 1:1) з отриманням сполуки 3a (530 мг, 84 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. РХ-МС (IEP): розрахована маса для $C_{16}H_{12}F_3N_3O_2$ 335,09; отримане m/z 335,8 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,02 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,86–7,79 (м, 1H), 7,64–7,56 (м, 2H), 7,46 (дд, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 4,43 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H). РХМС (IEP) m/z M+1: 335,8.

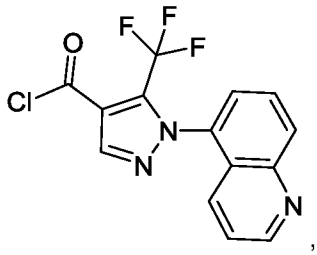
B. 1-(Хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 3b



, 3b

Розчин, що складався з гідрату гідроксиду літію (375 мг, 8,95 ммоль) в воді (5 мл), додавали до розчину, що складався з етил 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 3a (1,00 мг, 2,98 ммоль) в етанолі (10 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску й отриману суміш виливали в воду (2 мл). Водну суміш підкислювали 3 N HCl до pH приблизно 5, фільтрували й осад на фільтрі промивали водою (10 мл) і сушили в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 3b (910 мг, 99 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХ-МС (IEP): розрахована маса для $C_{14}H_8F_3N_3O_2$ 307,06; отримане m/z 308,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 9,03 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00–7,82 (м, 2H), 7,69–7,54 (м, 2H). РХМС (IEP) m/z M+1: 308,0.

C. 1-(Хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонілхлорид, 3c

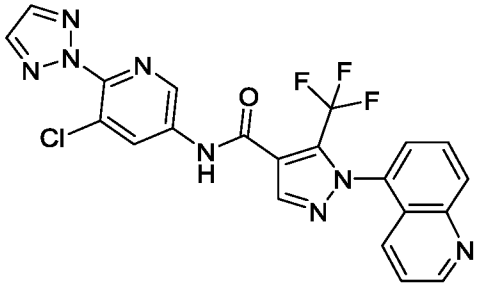


, 3c

Оксалілдихлорид (0,0830 мл, 0,976 ммоль) додавали до розчину, що складався з 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (200 мг, 0,651 ммоль),

дихлорметану (15 мл) і DMF (каталітична кількість). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку з отриманням сполуки 3c (200 мг, неочищена), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

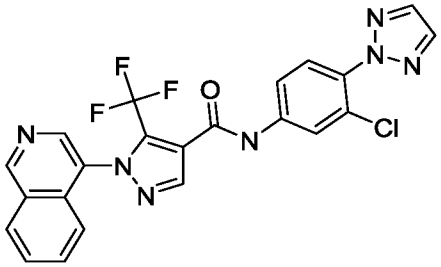
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 8



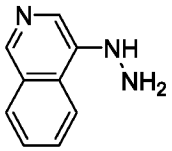
Розчин, що складався з 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонілхлориду, 3c (200 мг, 0,614 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (144 мг, 0,737 ммоль) і піридину (10 мл) перемішували при 90 °C протягом 1 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску, а потім очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки Kromasil 150 × 25 мм × 10 мкм (від 32 % до 62 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_3), з отриманням сполуки 8 (149,20 мг, 50 %) у вигляді білої твердої речовини. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$ 484,08; отримане m/z 485,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,05–9,02 (м, 1H), 8,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,39–8,34 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,88–7,82 (м, 1H), 7,66–7,57 (м, 2H), 7,48 (дд, J=4,0, 8,0 Гц, 1H). РХМС (IEP) m/z M+1: 485,0.

Приклад 4

N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 38



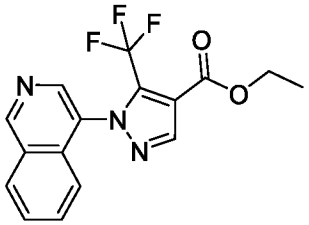
A. 4-Гідразинілізохінолін, 4a



, 4a

До перемішуваного розчину ізохінолін-4-аміну (5,0 г, 34,68 ммоль) в HCl (50 мл, 5N) при 0 °C додавали розчин нітриту натрію ($NaNO_2$, 3,59 г, 52,02 ммоль) у воді при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв і по краплях додавали розчин дигідрату хлориду олова ($SnCl_2$ 2 H_2O, 19,56 г, 86,70 ммоль) у концентрованій хлористоводневій кислоті (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш доводили до pH приблизно 12–14 за допомогою 20 % водного розчину гідроксиду натрію. У той же час суміш екстрагували етилацетатом (200 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином (300 мл). Органічну частину сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до етилацетат/метанол = 90:10) з отриманням сполуки 4a (1,15 г, 20,8 %) у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

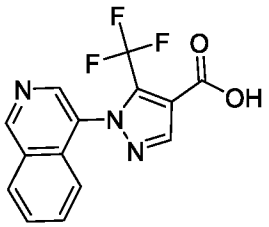
B. Етил 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 4b



, 4b

Суміш 4-гідразинілізохіноліну, 4a (1,15 г, 7,224 ммоль) й етил (Z)-2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (2,08 г, 8,669 ммоль) в EtOH (30 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням сполуки 4b (1,77 г, 72,98 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 335,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 1,41 (т, J=7,06 Гц, 3 H) 4,42 (к, J=7,06 Гц, 2 H) 7,31 (д, J=8,38 Гц, 1 H) 7,70–7,80 (м, 1 H) 8,12 (дд, J=7,28, 1,10 Гц, 1 H) 8,28 (с, 1 H) 8,58 (с, 1 H) 9,41 (с, 1 H).

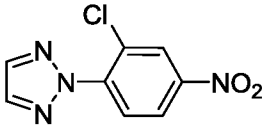
C. 1-(Ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 4c



, 4c

Розчин етил 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 4b (500 мг, 1,49 ммоль) в концентрованій хлористоводневій кислоті (5 мл) перемішували при 130 °C протягом 3 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 4c (465,61 мг, 100 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 307,9.

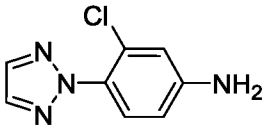
D. 2-(2-Хлор-4-нітрофеніл)-2H-1,2,3-триазол, 4d



, 4d

До розчину 3-хлор-4-фторнітробензолу (1,2 г, 6,836 ммоль) і 2H-1,2,3-триазолу (0,567 г, 8,203 ммоль) у безводному DMA (5 мл) додавали K_2CO_3 (1,89 г, 13,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували з отриманням неочищеної олії. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 20/80) з утворенням сполуки 4d (1 г, 65,1 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,88–8,02 (м, 3H), 8,28 (дд, J=8,93, 2,54 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,21 Гц, 1H).

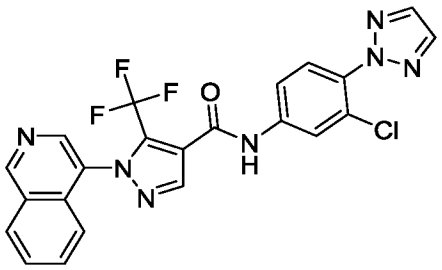
E. 3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)анілін, 4e



, 4e

До розчину 2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2H-1,2,3-триазолу, 4d (1 г, 4,45 ммоль) у MeOH/THF/воді (5 мл/10 мл/5 мл) додавали Fe(0) (1,243 г, 22,26 ммоль) і хлорид амонію (1,191 г, 22,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували й органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (15 мл × 3). Органічні екстракти сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100) з отриманням 3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)аніліну, 4e (0,7 г, 80,8 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 3,96 (шир. с, 2H) 6,63 (д, J=8,41 Гц, 1H), 6,81 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,84 (с, 2H).

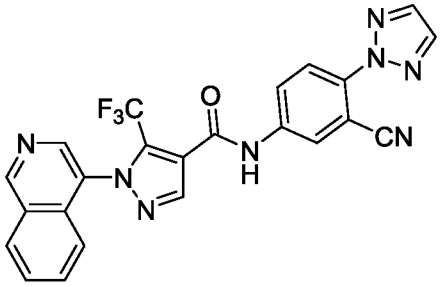
F. N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 38



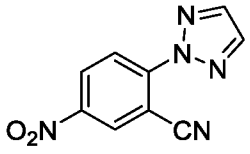
До розчину 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 4c (60 мг, 0,195 ммоль), 3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)аніліну, 4e (45,6 мг, 0,234 ммоль) і піридину (77,2 мг, 0,98 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали по краплях $POCl_3$ (89,8 мг, 0,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. Додавали насичений водний $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням олії жовтого кольору. Олію жовтого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 0:1) з отриманням сполуки 38 (35 мг, 35,8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,34 (д, J=8,41 Гц, 1 H), 7,58–7,68 (м, 2 H), 7,72–7,84 (м, 2 H), 7,89 (с, 2 H), 7,96–8,06 (м, 2 H), 8,15 (д, J=7,43 Гц, 1 H), 8,24 (с, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 9,44 (с, 1 H); РХМС (IEP) m/z M+1: 483,9.

Приклад 5

N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 59



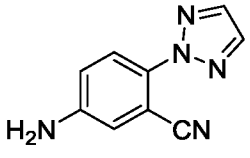
A. 5-Нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил, 5a



, 5a

2-Фтор-5-нітробензонітрил (500 мг, 3,01 ммоль), 2H-1,2,3-триазол (228,68 мг, 3,311 ммоль) і K_2CO_3 (832,02 мг, 6,02 ммоль) додавали до THF (10 мл) і перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, а зібрану тверду речовину промивали етилацетатом (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного залишку в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем (петролейний етер/етилацетат, від 100:0 до 50:50) з отриманням 5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрилу, 5a (140 мг, 21,6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,72 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=2,5, 9,2 Гц, 1H), 8,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 2H).

B. 5-Аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил, 5b

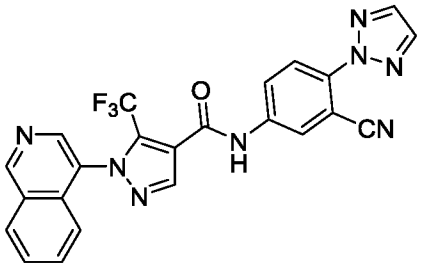


, 5b

5-Нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил, 5a (140 мг, 0,651 ммоль) розчиняли в THF (8 мл), до якого додавали Fe(0) (363,36 мг, 6,507 ммоль), NH_4Cl (348,04 мг, 6,507 ммоль) і воду (8 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (20 мл × 3). Додавали воду (50 мл) й органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної сполуки 5b (140 мг) у вигляді твердої речовини

жовтого кольору, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP) m/z M+1: 186,1.

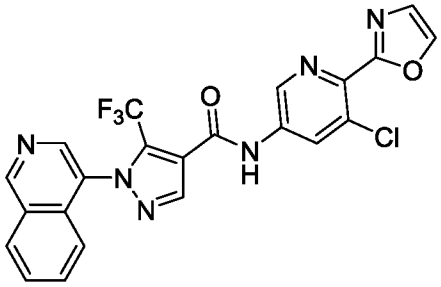
C. N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 59



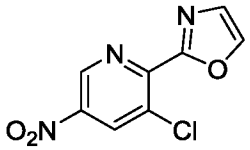
5-Аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил, 5b (67,03 мг, 0,21 ммоль), 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 4c (66,95 мг, 0,315 ммоль) і піридин (74,84 мг, 0,946 ммоль) розчиняли в дихлорметані (3 мл) і до суміші додавали $POCl_3$ (48,36 мг, 0,315 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Додавали насичений водний NH_4Cl (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням олії жовтого кольору. Олію очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100:0 до 40/60) з отриманням сполуки 59 (38 мг, 36,3 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,11 (шир. с, 1H), 9,59 (шир. с, 1H), 8,77 (шир. с, 1H), 8,58 (шир. с, 1H), 8,38 (шир. с, 2H), 8,29–8,04 (м, 4H), 8,01–7,69 (м, 2H), 7,27 (шир. д, J=5,5 Гц, 1H). РХМС (IEP) m/z M+1: 475,0.

Приклад 6

N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 50



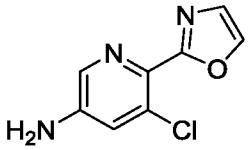
A. 2-(3-Хлор-5-нітропіридин-2-іл)оксазол, 6a



, 6a

2,3-Дихлор-5-нітропіридин (216 мг, 1,119 ммоль) і 2-(трибутилстаніл)оксазол (400,1 мг, 1,119 ммоль) розчиняли в DMF (3 мл) і продували N_2. Додавали $Pd(PPh_3)_4$ (129 мг, 0,112 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 16 год. Об'єднану реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної олії чорного кольору. Олію очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30) з отриманням 2-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)оксазолу, 6a (150 мг, 59,4 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,49–7,55 (м, 1H) 7,93–7,99 (м, 1H) 8,66–8,72 (м, 1H) 9,40–9,47 (м, 1H); РХМС (IEP) m/z M+1: 225,9.

B. 5-Хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-амін, 6b

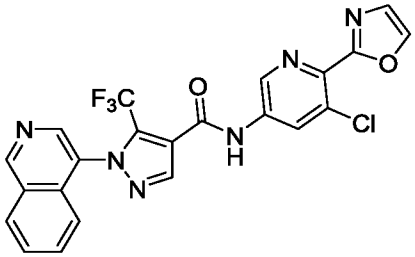


, 6b

2-(3-Хлор-5-нітропіридин-2-іл)оксазол, 6a (88 мг, 0,39 ммоль), Fe(0) (217,8 мг, 3,90 ммоль) і NH_4Cl (208,6 мг, 3,90 ммоль) додавали до суміші THF (5 мл) і води (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані фільтрати концентрували до сухого

залишку з утворенням в якості продукту неочищеної олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 50/50 до 0/100) з отриманням 5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-аміну, 6b (50 мг, 65,5 %) у вигляді олії жовтого кольору, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

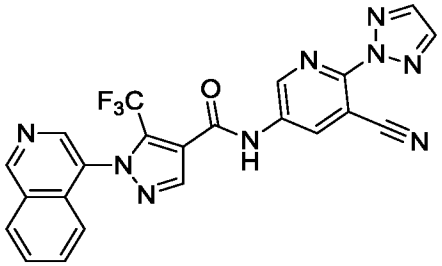
C. N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 50



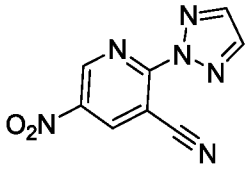
$POCl_3$ (78,4 мг, 0,511 ммоль) додавали до суміші 5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-аміну, 6b (50 мг, 0,256 ммоль), 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 4c (62,8 мг, 0,204 ммоль) і піридину (101 мг, 1,278 ммоль) у дихлорметані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 16 год. До суміші додавали воду (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл). Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (вода (0,05 % HCl):MeCN від 76 % до 46 %) і ліофілізували з утворенням N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду, сполуки 50 (28 мг, 22,6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 7,50 (с, 1 H), 7,65 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,11–8,21 (м, 2 H), 8,27 (т, J=7,20 Гц, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 8,60–8,70 (м, 2 H), 8,97 (шир. с, 1 H), 9,05 (с, 1 H), 9,98 (с, 1 H); РХМС (IEP) m/z M+1: 484,9.

Приклад 7

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 47



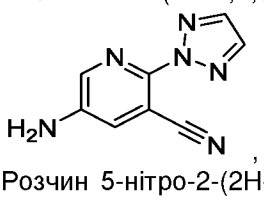
A. 5-Нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил, 7a



, 7a

Суміш 2-хлор-5-нітронікотинонітрилу (600 мг, 3,27 ммоль), 1,2,3-триазолу (270 мг, 3,92 ммоль) і K_2CO_3 (1,35 г, 9,8 ммоль) у CH_3CN (10 мл) перемішували при 30 °C протягом 2 год. Тверду речовину жовтого кольору збирали фільтрацією й промивали етилацетатом (100 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який промивали дихлорметаном (10 мл). Тверду речовину сушили в умовах зниженого тиску з утворенням 5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7a (0,4 г, 56,6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,44 (с, 2 H), 9,43 (д, J=2,35 Гц, 1 H), 9,59 (д, J=2,35 Гц, 1 H).

B. 5-Аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил, 7b

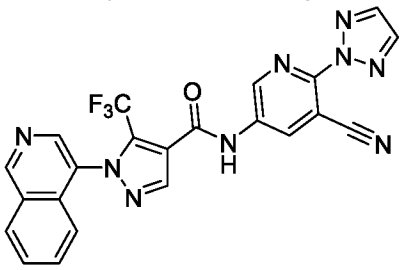


, 7b

Розчин 5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7a (353 мг, 1,6 ммоль), Fe(0), (456 мг, 8,2 ммоль) і NH_4Cl (437 мг, 8,2 ммоль) в суміші THF/MeOH/вода (4:2:1, 35 мл) перемішували

при 60 °C протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. До олії жовтого кольору додавали воду (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (30 × 3 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (200 мг, 65,7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 7,46 (д, J=3,09 Гц, 1 H), 8,00 (с, 2 H), 8,10 (д, J=3,09 Гц, 1 H).

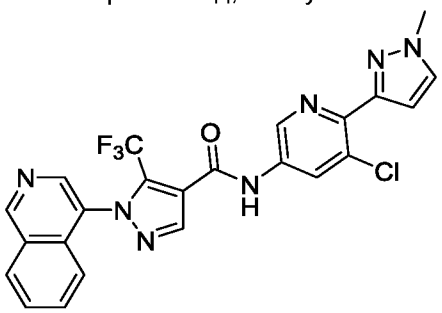
C. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 47



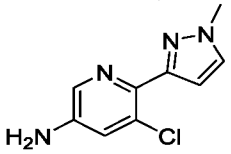
$POCl_3$ (82,36 мг, 0,537 ммоль) додавали до суміші 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (50 мг, 0,269 ммоль), 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 4c (66 мг, 0,215 ммоль) і піридину (106 мг, 1,343 ммоль) у дихлорметані (5 мл), і суміш перемішували при 20 °C протягом 2 год. Додавали воду (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл). Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (вода (0,05 % HCl):MeCN від 84:16 до 66:44). Чисті фракції збирали, органічні розчинники концентрували в умовах зниженого тиску й суміш ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 47 (29 мг, 22,7 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 7,51 (д, J=8,82 Гц, 1 H), 7,97–8,03 (м, 1 H), 8,07–8,16 (м, 3 H), 8,47–8,51 (м, 2 H), 8,85 (с, 1 H), 8,91 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,08 (шир. с, 1 H), 9,75 (с, 1 H); РХМС (IEP) m/z M+1: 476,0.

Приклад 8

N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 52



A. 5-Хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-амін, 8a

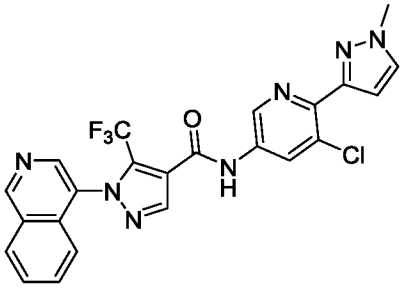


, 8a

6-Бром-5-хлорпіридин-3-амін (383,87 мг, 1,85 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (350 мг, 1,682 ммоль) і Na_2CO_3 (356,58 мг, 3,364 ммоль) додавали до діоксану/води (9:1,6 мл) і продували N_2. Додавали $Pd(dppf)Cl_2$ (123,09 мг, 0,168 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної олії чорного кольору. Олію чорного кольору очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою. Чисті фракції збирали, органічні розчинники концентрували в умовах зниженого тиску й суміш ліофілізували до сухого залишку з отриманням 5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-аміну, 8a (150 мг, 42,7 %, вихід) у вигляді олії жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 209,1.

B. N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-

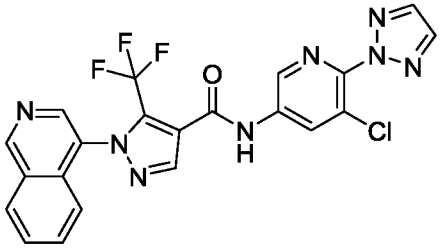
1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 52



До розчину етил 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 4b (106,95 мг, 0,335 ммоль), 5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-аміну, 8a (70 мг, 0,335 ммоль) і піридину (132,69 мг, 1,677 ммоль) у дихлорметані (5 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (102,88 мг, 0,671 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. Додавали розчин насиченого водного $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином і сушили над Na_2SO_4. Суміш фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (дихлорметан: MeOH = від 100:0 до 80:20) з отриманням залишку, який потім очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою. Чисті фракції збирали, органічні розчинники концентрували в умовах зниженого тиску й суміш ліофілізували до сухого залишку з утворенням N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду, сполука 52 (45 мг, 26,7 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,03 (шир. с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,96–7,89 (м, 1H), 7,88–7,82 (м, 1H), 7,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H). РХМС (IEP) m/z M+1: 497,9.

Приклад 9

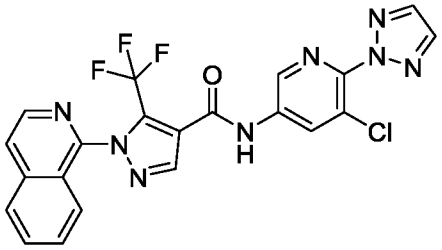
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 32



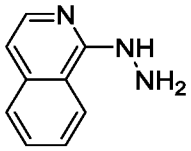
У флакон місткістю 20 мл, забезпечений мішалкою, завантажували етил 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 4b (67 мг, 0,2 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 1j (39,9 мг, 0,204 ммоль) і THF (0,67 мл, 0,3 М, 0,201 ммоль). Отриманий розчин обробляли 1,01 М KOtBu/THF (0,32 мл, 1,01 М, 0,323 ммоль) однією порцією при кімнатній температурі й потім перемішували протягом 25 хв. Потім реакційну суміш розподіляли між 5 М NH_4Cl (1 мл) й етилацетатом (2 мл), та органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням піни бежевого кольору (78 мг). Піну очищали колонковою флеш-хроматографією на колонці з силікагелем 12 г HP (10–100 % EtOAc у гептані з 25 КО, потім ізократичним EtOAc) з утворенням сполуки 32 у вигляді піни (27,4 мг, 28 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,45 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,66 (шир. с, 1H), 8,49–8,59 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,16 (дд, J=1,52, 7,07 Гц, 1H), 7,92–8,00 (м, 2H), 7,71–7,83 (м, 2H); МС m/e 485,0 (M+H).

Приклад 10

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 57



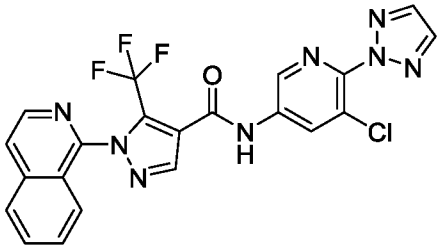
A. 1-Гідразинілізохінолін, 10a



, 10a

Флакон Biotage місткістю 2–5 мл для мікрохвильового синтезу, забезпечений мішалкою, завантажували 1-хлорізохіноліном (341,8 мг, 2,089 ммоль) і гідразином (0,66 мл, 1,021 г/мл, 21,028 ммоль) при кімнатній температурі, флакон вакуумували/продували аргоном (4 рази) і реакційну суміш перемішували при 150 °C протягом 20 хв. Отриманий гомогенний розчин темно-жовтого кольору залишали для охолодження до кімнатної температури, після чого утворювався осад. Його розчиняли в суміші вода/CH_3CN 3:1 (2 мл) і тверді речовини збирали фільтрацією. Осад жовтого кольору на фільтрі промивали водою (2 мл × 3) і потім розчиняли в DCM (6 мл). Суміш DCM сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням сполуки 10a у вигляді твердої речовини жовтого кольору (189 мг, 57 %).

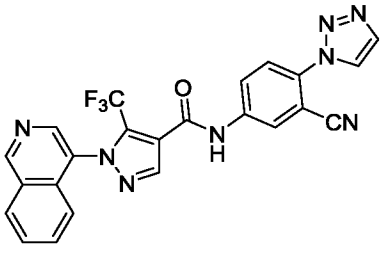
B. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 57



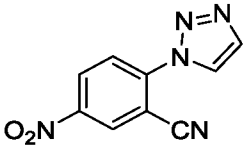
У флакон місткістю 4 мл, забезпечений мішалкою, завантажували 1-гідразинілізохінолін, 10a (45,5 мг, 0,286 ммоль), THF (0,41 мл, 0,7 M, 0,287 ммоль) і 0,5 M етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f/THF (0,57 мл, 0,5 M, 0,285 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв з наступним перемішуванням протягом 90 хв при 70 °C. Потім до реакційної суміші завантажували сульфат кальцію (183 мг, 1,34 ммоль) і перемішували при 70 °C протягом 10 хв. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, обробляли 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміном, 1j (56,6 мг, 0,288 ммоль) і 1,01 M KOtBu/THF (0,42 мл, 1,01 M, 0,424 ммоль) окремими порціями при кімнатній температурі, й отриману темну реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім темну реакційну суміш розподіляли між 5 M NH_4Cl (1 мл) й етилацетатом (1 мл), та органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (50–100 % EtOAc у гептані з 10 КО), а потім (1:1 ацетон/гептан; ізократичне елюювання), з отриманням сполуки 57 (21,3 мг, 15 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,77 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,50–8,53 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 7,91–8,02 (м, 4H), 7,83 (ддд, J=2,78, 5,56, 8,34 Гц, 1H), 7,67–7,72 (м, 2H); МС m/e 485,1 (M+H).

Приклад 11

N-(3-ціано-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 62



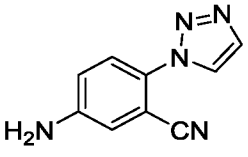
A. 5-Нітро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрил, 11a



, 11a

2-Фтор-5-нітробензонітрил (500 мг, 3,01 ммоль), триазол (228,7 мг, 3,31 ммоль) і K_2CO_3 (832,0 мг, 6,02 ммоль) додавали до THF (10 мл) і перемішували при 25 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували й залишок промивали етилацетатом (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної твердої речовини жовтого кольору. Неочищену тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100:0 до 50:50) з отриманням 5-нітро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрилу, 11a (500 мг, 77,2 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ ч/млн 8,74 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,65 (дд, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=0,9 Гц, 1H).

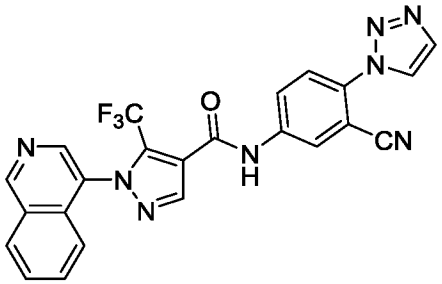
B. 5-Аміно-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрил, 11b



, 11b

5-Нітро-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрил, 11a (500 мг, 2,32 ммоль), розчиняли в THF (10 мл), до якого додавали Fe(0) (1297,7 мг, 23,24 ммоль), NH_4Cl (1243,0 мг, 23,24 ммоль) і воду (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (20 мл × 3). Додавали воду (30 мл) й органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного 5-аміно-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрилу, 11b (460 мг, 104,4 %, неочищена речовина) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 185,9.

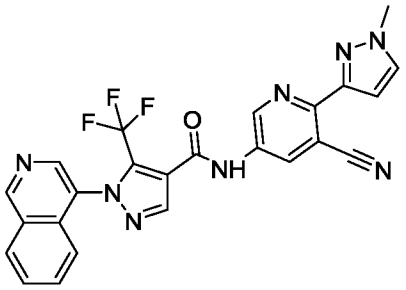
C. N-(3-ціано-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 62



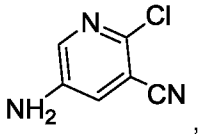
1-(Ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 4c (75,1 мг, 0,23 ммоль), 5-аміно-2-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бензонітрил, 11b (66,4 мг, 0,35 ммоль) і піридин (83,1 мг, 1,05 ммоль) розчиняли в дихлорметані (3 мл) і додавали $POCl_3$ (53,7 мг, 0,35 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Додавали насич. водний NH_4Cl (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням олії жовтого кольору. Неочищену олію очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN, потім: A (62 %) і B (38 %) в кінці: A: (32 %) і B (68 %)). Чисті фракції збирали, концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 62 (35 мг, 29 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 185,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,48 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,77 (шир. д, J=4,0 Гц, 2H), 8,53 (шир. д, J=1,3 Гц, 1H), 8,43 (шир. д, J=8,3 Гц, 1H), 8,31 (шир. д, J=8,8 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,03–7,96 (м, 1H), 7,96–7,87 (м, 2H), 7,35 (шир. д, J=8,5 Гц, 1H).

Приклад 12

N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 78



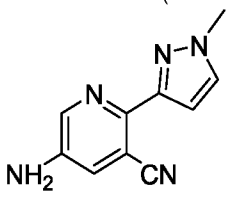
A. 5-Аміно-2-хлорнікотинонітрил, 12a



, 12a

2-Хлор-5-нітронікотинонітрил (500 мг, 2,72 ммоль) розчиняли в THF (10 мл), до якого додавали Fe(0) (1521,2 мг, 27,24 ммоль), NH_4Cl (1457,1 мг, 27,24 ммоль) і воду (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (20 мл × 3). Додавали воду (50 мл) й органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної твердої речовини жовтого кольору. Неочищену тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 80/20) з отриманням 5-аміно-2-хлорнікотинонітрилу, 12a (270 мг, 64,5 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,73 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,96 (шир. с, 2H).

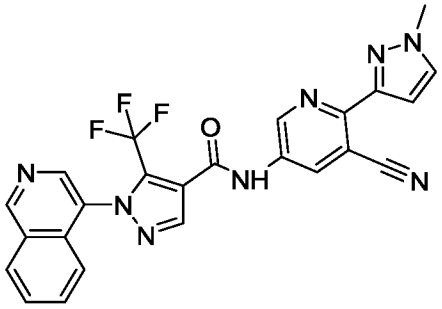
B. 5-Аміно-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)нікотинонітрил, 12b



, 12b

5-Аміно-2-хлорнікотинонітрил, 12a (100 мг, 0,65 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (135,5 мг, 0,65 ммоль) і Na_2CO_3 (138,0 мг, 1,30 ммоль) додавали до суміші діоксан/вода (9:1, 6 мл) і реакційну суміш продували N_2. Додавали $Pd(dppf)Cl_2$ (47,6 г, 0,065 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної олії чорного кольору. Неочищену олію очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (дихлорметан/MeOH від 100/0 до 90/10) з отриманням 5-аміно-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)нікотинонітрилу, 12b (100 мг, 51,3 %) у вигляді твердої речовини чорного кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 200,1.

C. N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 78

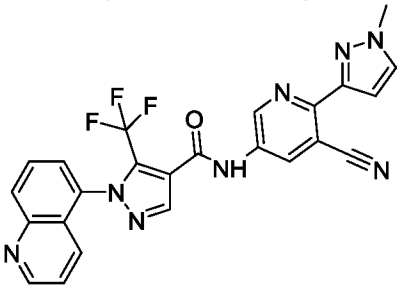


1-(Ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 4c (70 мг, 0,22 ммоль), 5-аміно-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл) нікотинонітрил, 12b (97,8 мг, 0,33 ммоль) і піридин (74,5 мг, 0,98 ммоль) розчиняли в дихлорметані (3 мл) і додавали $POCl_3$ (50,0 мг, 0,32 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Додавали насич. водний $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням олії жовтого кольору. Олію очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (75 %/25 % до 48 %/52 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й

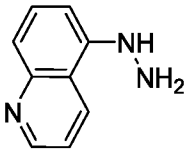
ліофілізували до сухого залишку з утворенням сполуки 78 (50 мг, 46 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 489,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,33 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,13 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,67 (шир. с, 2H), 8,39 (шир. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,99–7,91 (м, 1H), 7,90–7,80 (м, 2H), 7,29 (шир. д, J=8,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).

Приклад 13

N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 89



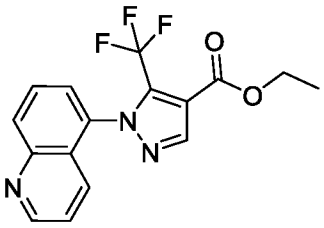
А. 5-Гідразинилхінолін, 13a



, 13a

До перемішуваного розчину ізохінолін-4-аміну (3,5 г, 24,28 ммоль) в HCl (35 мл, 5 N) при 0 °C додавали розчин нітриту натрію ($NaNO_2$, 2,51 г, 36,42 ммоль) у воді при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв і по краплях додавали розчин дигідрату хлориду олова ($SnCl_2$ 2 H_2O, 13,695 г, 60,69 ммоль), розчиненого в концентрованій хлористоводневій кислоті (6,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш доводили до pH 12–14 за допомогою 20 % водного розчину гідроксиду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (200 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином (300 мл). Органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до етилацетат/метанол = 90:10) з отриманням сполуки 13a (1,5 г, 39 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

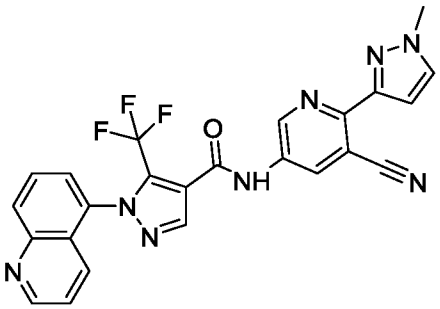
B. Етил 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 13b



, 13b

Розчин 5-гідразинілхіноліну, 13a (1,5 г, 9,42 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (2,716 г, 11,31 ммоль) в EtOH (40 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат, від 100:0 до 70:30) з отриманням неочищеної сполуки 13b (2,56 г, 80,9 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 336,4. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 1,34–1,47 (м, 3 H), 4,36–4,48 (м, 2 H), 7,41–7,50 (м, 1 H), 7,55–7,67 (м, 2 H), 7,77–7,86 (м, 1 H), 8,25 (с, 1 H), 8,29–8,38 (м, 1 H), 8,96–9,06 (м, 1 H).

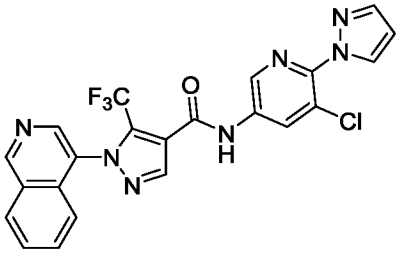
C. N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 89



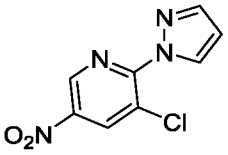
1-(Хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 3b (102,2 мг, 0,33 ммоль), 5-аміно-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)нікотинонітрил, 12b (150 мг, 0,50 ммоль) і піридин (118,47 мг, 1,50 ммоль) розчиняли в дихлорметані (3 мл) і додавали $POCl_3$ (76,496 мг, 0,499 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Додавали насич. водний $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням олії жовтого кольору. Олію очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (75 %/25 % до 45 %/55 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 89 (85 мг, 52 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 489,1; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,42 (с, 1H), 9,14 (дд, J=2,4, 11,9 Гц, 2H), 8,74–8,61 (м, 2H), 8,39 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,07–7,95 (м, 2H), 7,86–7,73 (м, 3H), 6,84 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).

Приклад 14

N-(5-хлор-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 46



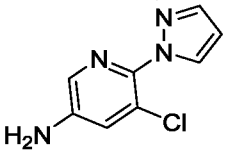
A. 3-Хлор-5-нітро-2-(1H-піразол-1-іл)піридин, 14a



, 14a

2,3-Дихлор-5-нітропіридин (1 г, 5,18 ммоль), піразол (529 мг, 7,77 ммоль) і Cs_2CO_3 (5,06 г, 15,50 ммоль) додавали до DMF (15 мл) і перемішували при 20 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної олії жовтого кольору. Олію жовтого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 1:0 до петролейного етеру/етилацетату = 10:1) з утворенням сполуки 14a (511 мг, 43,907 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 224,8; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 6,57 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 7,90 (с, 1 H), 8,37–8,46 (м, 1 H), 8,42 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 8,71 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,21 (д, J=2,21 Гц, 1 H).

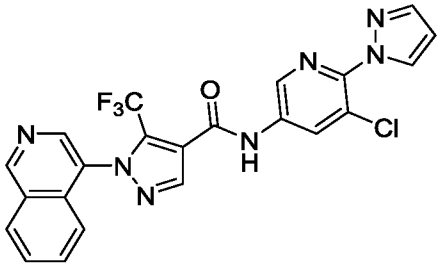
B. 5-Хлор-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-амін, 14b



3-Хлор-5-нітро-2-(1H-піразол-1-іл)піридин, 14a (500 мг, 2,26 ммоль), додавали до суміші Fe(0) (621,6 мг, 11,13 ммоль), NH_4Cl (595,4 мг, 11,13 ммоль) в MeOH (10 мл), воді (5 мл) і THF (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної олії жовтого кольору. Неочищену олію очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 1:0 до петролейного етеру/етилацетату = 0:1) з утворенням сполуки 14b (300 мг, 69,2 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 6,44

(с, 1 Н), 7,15 (д, J=2,35 Гц, 1 Н), 7,75 (с, 1 Н), 7,85–7,91 (м, 2 Н).

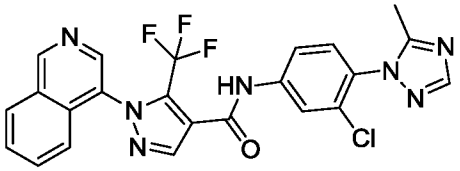
С. N-(5-хлор-6-(1Н-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 46



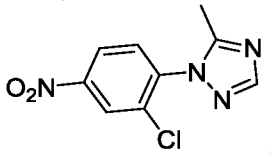
$POCl_3$ (78,8 мг, 0,514 ммоль) додавали до суміші 5-хлор-6-(1Н-піразол-1-іл)піридин-3-аміну, 14b (50 мг, 0,26 ммоль), 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбонової кислоти, 4c (63,1 мг, 0,21 ммоль) і піридину (101,6 мг, 1,3 ммоль) у дихлорметані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год. До суміші додавали воду (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл). Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (А: вода (0,05 % HCl), В: MeCN; потім: A/B (57 %/43 % до 27 %/73 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 46 (55 мг, 44 %) у вигляді твердої речовини блідо-білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 483,9; ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 6,57 (т, J=2,09 Гц, 1 Н), 7,38 (д, J=8,60 Гц, 1 Н), 7,78–7,95 (м, 3 Н), 8,16 (д, J=2,43 Гц, 1 Н), 8,33 (д, J=8,16 Гц, 1 Н), 8,41 (с, 1 Н), 8,61–8,66 (м, 2 Н), 8,77 (д, J=2,21 Гц, 1 Н), 9,51 (с, 1 Н).

Приклад 15

N-(3-хлор-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 51



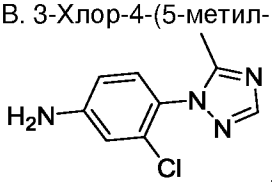
А. 1-(2-Хлор-4-нітрофеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол, 15a



, 15a

Додавали 2-хлор-1-фтор-4-нітробензол (1,6 г, 9,11 ммоль), 5-метил-1Н-1,2,4-триазол (1,14 г, 13,7 ммоль) і Cs_2CO_3 (8,9 г, 27,3 ммоль) у DMF (15 мл). Суміш перемішували при 20 °С протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної олії жовтого кольору. Неочищену олію очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 7:3 до петролейного етеру/етилацетату = 3:7) з отриманням сполуки 15b (1,5 г, 69 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 2,38–2,56 (м, 1 Н), 2,39–2,44 (м, 1 Н), 2,51 (с, 2 Н), 7,60–7,67 (м, 1 Н), 7,90 (д, J=8,82 Гц, 1 Н), 8,02 (с, 1 Н), 8,23–8,33 (м, 1 Н), 8,43–8,50 (м, 1 Н), 8,69 (с, 1 Н).

В. 3-Хлор-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)анілін, 15b

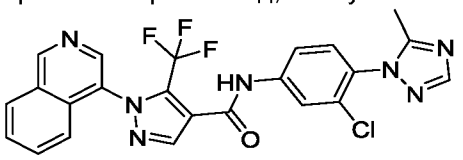


, 15b

1-(2-Хлор-4-нітрофеніл)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол, 15a (1500 мг, 2,26 ммоль) додавали до суміші Fe(0) (877 мг, 15,71 ммоль), NH_4Cl (840 мг, 15,71 ммоль) в MeOH (10 мл), воді (5 мл) і THF (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної олії жовтого кольору. Неочищену олію очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 1:1 до петролейного етеру/етилацетату = 0:1) з отриманням сполуки 15b (1200 мг, 91,5 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 2,90 (с, 3 Н), 6,52–6,61 (м, 1 Н), 6,69–6,77 (м, 1 Н), 7,06 (д, J=8,61 Гц, 1 Н), 7,16 (д,

J=8,61 Гц, 1H), 7,87 (с, 1 H), 7,96 (с, 1 H), 8,15 (с, 1 H).

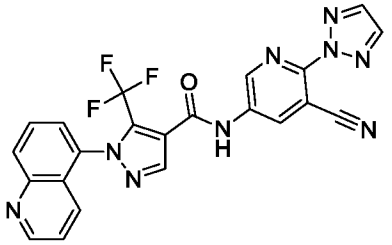
С. N-(3-хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 51



$POCl_3$ (110,23 мг, 0,719 ммоль) додавали до суміші 3-хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)аніліну, 15b (150 мг, 0,36 ммоль), 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 4c (88,3 мг, 0,29 ммоль) і піридину (142,2 мг, 1,8 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 16 год. До суміші додавали воду (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл). Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (62 %/38 % до 32 %/68 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 51 (31 мг, 17 %) у вигляді твердої речовини блідо-білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 497,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 2,50 (с, 3 H), 7,48 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=8,82 Гц, 1 H), 7,84 (дд, J=8,60, 2,20 Гц, 1 H), 7,92–7,98 (м, 1H), 8,00–8,06 (м, 1 H), 8,22 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,39–8,48 (м, 2 H), 8,67 (шир. с, 1 H), 8,82 (шир. с, 1 H), 9,01 (с, 1 H), 9,53–9,91 (м, 1 H), 9,72 (шир. с, 1 H).

Приклад 16

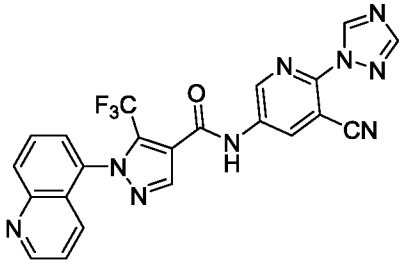
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 83



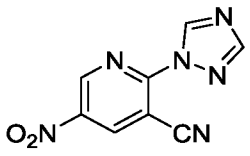
$POCl_3$ (49,4 мг, 0,32 ммоль) додавали до суміші 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (30 мг, 0,161 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (49,5 мг, 0,16 ммоль) і піридину (63,7 мг, 0,81 ммоль) у дихлорметані (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 2 год. До суміші додавали воду (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл). Органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (67 %/33 % до 37 %/63 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 83 (33 мг, 42 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 475,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 8,07–8,21 (м, 4 H), 8,32 (т, J=8,03 Гц, 1 H), 8,48–8,57 (м, 3 H), 8,94 (д, J=2,26 Гц, 1 H), 9,10–9,18 (м, 1 H), 9,35 (д, J=4,02 Гц, 1 H).

Приклад 17

N-(5-ціано-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 86



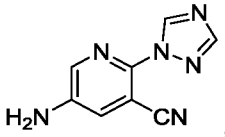
А. 5-Нітро-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)нікотинонітрил, 17a



, 17a

K_2CO_3 (564,7 мг, 4,09 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-5-нітронікотинонітрилу (250 мг, 1,36 ммоль), 1,2,4-триазолу (141,1 мг, 2,04 ммоль) у MeCN (5 мл). Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної олії жовтого кольору. Неочищену олію очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 1:2) з отриманням сполуки 17b (200 мг, 67,9 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,31 (с, 1 H), 9,02 (д, J=2,51 Гц, 1 H), 9,28 (с, 1 H), 9,48 (д, J=2,51 Гц, 1 H).

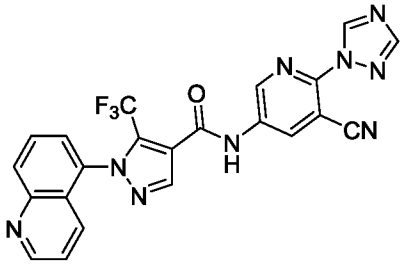
B. 5-Аміно-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)нікотинонітрил, 17b



, 17b

5-Нітро-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)нікотинонітрил, 17a (100 мг, 0,46 ммоль) додавали до суміші Fe(0) (206,7 мг, 3,7 ммоль), NH_4Cl (198,0 мг, 3,70 ммоль) у THF (4 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної твердої речовини жовтого кольору. Неочищену тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 50/50 до 0/100) з отриманням сполуки 17b (55 мг, 64 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 4,08–4,17 (м, 2 H), 7,35–7,42 (м, 1 H), 7,39 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 8,93 (с, 1 H).

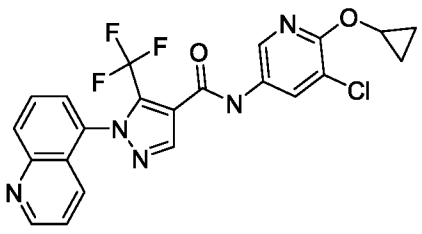
C. N-(5-ціано-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 86



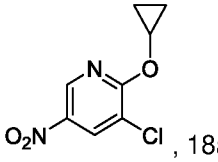
$POCl_3$ (82,4 мг, 0,54 ммоль) додавали до суміші 5-аміно-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)нікотинонітрилу, 17b (50 мг, 0,269 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (82,5 мг, 0,27 ммоль) і піридину (106,2 мг, 1,34 ммоль) у дихлорметані (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 2 год. До суміші додавали воду (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл). Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (65 %/35 % до 35 %/65 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 86 (84 мг, 66 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 475,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 8,16–8,24 (м, 2 H), 8,31–8,39 (м, 2 H), 8,50 (с, 1 H), 8,55 (д, J=8,82 Гц, 1 H), 8,64 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,88 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,09 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,35–9,43 (м, 2 H).

Приклад 18

N-(5-хлор-6-циклопропоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 79



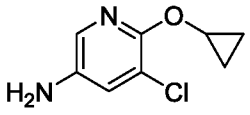
A. 3-Хлор-2-ціиклопропокси-5-нітропіридин, 18a



, 18a

Циклопропанол (4,304 г, 74,10 ммоль) повільно додавали до суміші NaH (4,042 г, 101,0 ммоль) у THF (30 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 40 °C протягом 1 год. До суміші додавали 2,3-дихлор-5-нітропіридин в THF (20 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водою (50 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (200 мл × 3). Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 90/10) з отриманням 3-хлор-2-циклопропокси-5-нітропіридину, 18a (9 г, 53 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

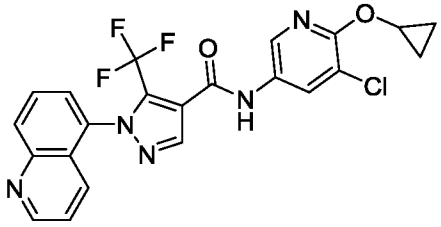
B. 5-Хлор-6-циклопропоксипіридин-3-амін, 18b



, 18b

3-Хлор-2-циклопропокси-5-нітропіридин, 18a (18 г, 76,79 ммоль), розчиняли в суміші MeOH/THF/вода (2:4:1, 100 мл). Додавали Fe(0) (21,47 г, 384 ммоль) і NH_4Cl (20,54 г, 384 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. До суміші додавали етилацетат (200 мл). Осад видаляли фільтрацією. Осад промивали етилацетатом (100 мл) і фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. До суміші додавали 10 % розчин $NaHCO_3$ (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (100 мл × 2). Органічну частину сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 1:2) з отриманням сполуки 18b (12 г, 78,3 %) у вигляді олії жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 0,78 (д, J=4,52 Гц, 4 H), 3,43 (шир. с, 2 H), 4,22 (квін, J=4,58 Гц, 1 H), 7,10 (д, J=2,76 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=2,51 Гц, 1 H).

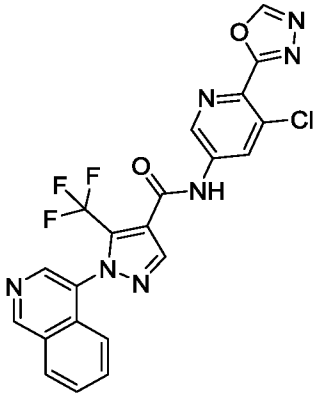
C. N-(5-хлор-6-циклопропоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 79



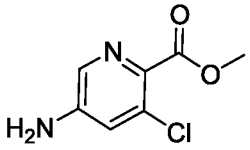
HATU (111,6 мг, 0,294 ммоль) додавали до суміші 5-хлор-6-циклопропоксипіридин-3-аміну, 18b (58,7 мг, 0,29 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (75,1 мг, 0,245 ммоль) і DIEA (94,85 мг, 0,73 ммоль) у DMF (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (30 мл × 2). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної твердої речовини жовтого кольору. Неочищену тверду речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 0:1) з утворенням сполуки 79 (90 мг, 76 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 473,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 0,73 (шир. с, 2 H), 0,77–0,83 (м, 2 H), 4,33 (дт, J=6,21, 3,04 Гц, 1 H), 7,56–7,63 (м, 1 H), 7,65–7,71 (м, 1 H), 7,87–7,93 (м, 1 H), 7,95–8,00 (м, 1 H), 8,29 (д, J=2,26 Гц, 1 H), 8,33 (д, J=8,28 Гц, 1 H), 8,45 (д, J=2,51 Гц, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 9,06 (дд, J=4,39, 1,38 Гц, 1 H), 10,80 (с, 1 H).

Приклад 19

N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 69



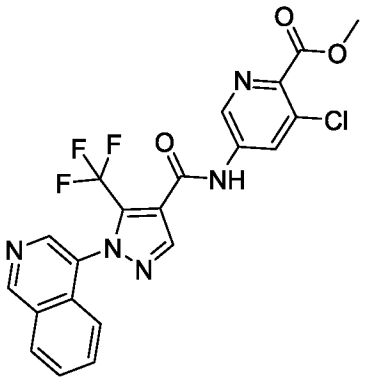
A. Метил 5-аміно-3-хлорпіколінат, 19a



, 19a

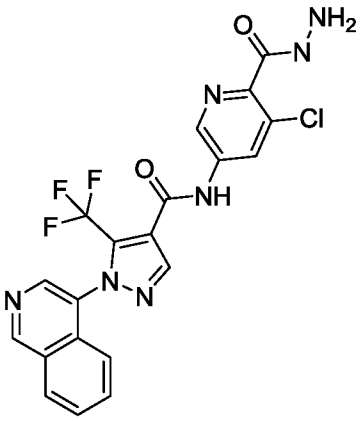
У процесі перемішування розчину 5-аміно-2-бром-3-хлорпіридину (800 мг, 3,856 ммоль), dppf (213,8 мг, 0,386 ммоль) і NEt_3 (1,17 г, 11,6 ммоль) у MeOH (4 мл) і толуолі (20 мл) проводили карбонілювання при 70 °C (35 фунтів/кв. дюйм) з $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (314,9 мг, 0,386 ммоль) в якості каталізатора протягом 16 год. Після поглинання CO (1 екв.) каталізатор видаляли фільтруванням, а фільтрат концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30) з отриманням метил 5-аміно-3-хлорпіколінату, 19a (400 мг, 56 %) у вигляді твердої речовини червоного кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 3,95 (с, 3 H), 4,20 (шир. с, 2 H), 7,02 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,01 (д, J=2,43 Гц, 1 H).

B. Метил 3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат, 19b



До розчину метил 5-аміно-3-хлорпіколінату, 19a (270 мг, 1,45 ммоль), 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 4c (387,9 мг, 1,206 ммоль) і піридину (388 мкл, 4,82 ммоль) у дихлорметані (3 мл) по краплям додавали $POCl_3$ (221 мкл, 2,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. Додавали насич. водний $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 0:1) з утворенням метил 3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо) піколінату, 19b (190 мг, 33 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 475,9.

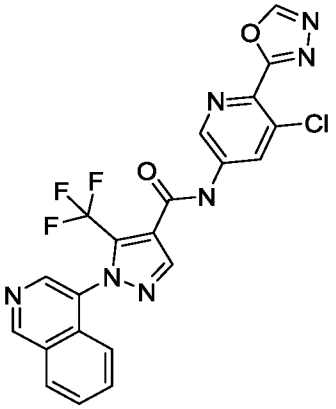
C. N-(5-хлор-6-(гідразинкарбоніл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 19c



, 19c

До розчину метил 3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінату, 19b (170 мг, 0,36 ммоль) в EtOH (5 мл) додавали 85 % $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (2 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 4 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням твердої речовини червоного кольору. Тверду речовину червоного кольору промивали сумішшю петролейного етеру (5 мл) й етилацетату (1 мл) з утворенням сполуки 19c (160 мг, 83 %) у вигляді твердої речовини червоного кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 476,0.

D. N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 69



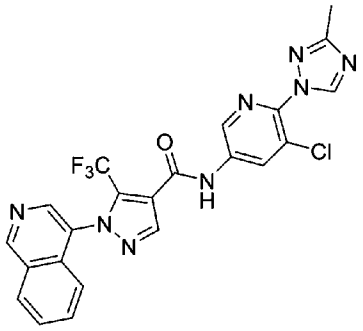
До розчину N-(5-хлор-6-(гідразинкарбоніл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду, 19c (160 мг, 0,296 ммоль) і триетилортоформіату (131,6 мг, 0,888 ммоль) у толуолі (3 мл) додавали HOAc (5,3 мг, 0,09 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали до 100 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували з отриманням неочищеної олії жовтого кольору. Неочищену олію очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до етилацетату/метанолу = 5:1) з отриманням сполуки 69 (26,8 мг, 17 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 485,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,34 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 7,75–7,83 (м, 2 H), 8,16 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,29 (с, 2 H) 8,60 (с, 2 H), 8,75 (д, J=3,97 Гц, 2 H), 9,45 (с, 1 H).

Приклад 20

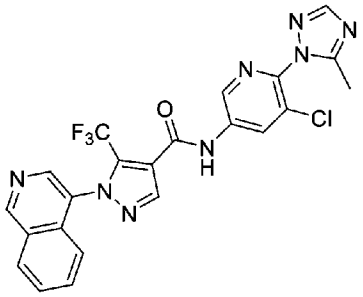
N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 53

і

N-(5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 54

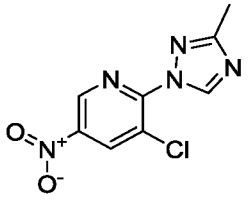


Сполука 53

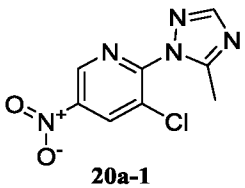


Сполука 54

A. 3-Хлор-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-нітропіридин (20a) і 3-хлор-2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-нітропіридин (20a-1)



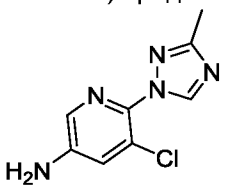
20a



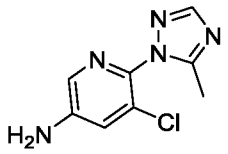
20a-1

2,3-Дихлор-5-нітропіридин (2 г, 10,36 ммоль), 3-метил-1H-1,2,4-триазол (1,722 г, 20,73 ммоль) і Cs_2CO_3 (6,798 г, 20,73 ммоль) додавали до DMF (30 мл) і реакційну суміш перемішували при кт протягом 12 год. Реакційну суміш гасили водою (200 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100:0 до 50:50) з отриманням суміші сполук 20a й 20a-1 (780 мг, 31 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

B. 5-Хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-амін (20b) і 5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-амін (20b-1)



20b



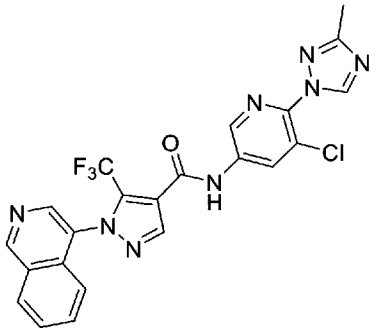
20b-1

Суміш 3-хлор-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-нітропіридину 20a і 3-хлор-2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-5-нітропіридину, 20a-1 (780 мг, 1,63 ммоль) розчиняли в MeOH (20 мл) і додавали Zn(0) (1,058 г, 16,28 ммоль) і водний NH_4Cl (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (20 мл × 3). Додавали воду (50 мл) та органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної суміші сполук 20b і 20b-1 (400 мг, 59 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 2,43 (с, 3 H), 2,85 (д, J=0,66 Гц, 1 H), 2,99 (с, 1 H), 7,21–7,23 (м, 1 H), 7,82 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 7,86 (дд, J=4,85, 2,43 Гц, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 8,61–8,65 (м, 1 H), 8,63 (с, 1 H).

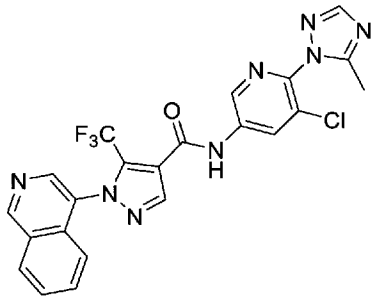
C. N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 53

і

N-(5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 54



Сполука 53



Сполука 54

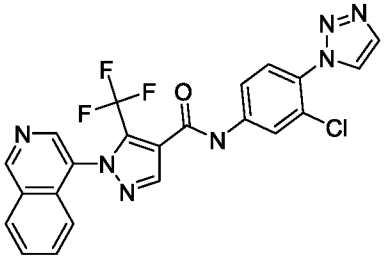
Суміш сполук 5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-аміну, 20b і 5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-аміну, 20b-1 (100 мг, 0,31 ммоль), 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 4c (263,0 мг, 0,63 ммоль) і піридин (62,0 мг, 0,78 ммоль) розчиняли в дихлорметані (10 мл) і додавали $POCl_3$ (96,2 мг, 0,63 ммоль). Суміш перемішували при кт протягом 2,5 год. Додавали насич. водний NH_4Cl (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням олії жовтого кольору. Неочищену олію очищали BEPX з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl)-CAN, B: MeCN, A/B: (48 %/52 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням суміші сполук 53 і 54 (90 мг). Суміш розділяли методом надкритичної рідинної хроматографії (0,1 % NH_3H_2O: MEOH. Рухома фаза: A: CO_2 B: 0,1 % NH_3H_2O: MEOH; A/B 75/25).

Сполука 53: N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (37,8 мг, 24,1 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 498,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,34–2,40 (м, 3 H), 7,27–7,30 (м, 1 H), 7,81–7,90 (м, 1 H), 7,90–7,97 (м, 1 H), 8,33–8,41 (м, 1 H), 8,66–8,72 (м, 1 H), 8,74–8,82 (м, 2 H), 8,86–8,98 (м, 2 H), 9,60 (с, 1 H).

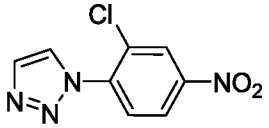
Сполука 54: N-(5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (18,4 мг, 11,7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 499,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,34–2,37 (м, 3 H), 7,23–7,32 (м, 1 H), 7,82–7,90 (м, 1 H), 7,91–7,98 (м, 1 H), 8,06–8,12 (м, 1 H), 8,33–8,41 (м, 1 H), 8,59–8,64 (м, 1 H), 8,65–8,70 (м, 1 H), 8,75–8,81 (м, 1 H), 8,85–8,90 (м, 1 H), 9,58–9,64 (м, 1 H).

Приклад 21

N-(3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 18



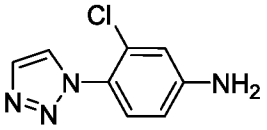
A. 1-(2-Хлор-4-нітрофеніл)-1H-1,2,3-триазол, 21a



, 21a

До розчину 3-хлор-4-фторнітробензолу (1,2 г, 6,836 ммоль) і 2H-1,2,3-триазолу (0,567 г, 8,203 ммоль) у безводному DMA (5 мл) додавали K_2CO_3 (1,89 г, 13,672 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 20/80) з отриманням 1-(2-хлор-4-нітрофеніл)-1H-1,2,3-триазол, 21a (400 мг, 26,1 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,92–8,00 (м, 2 H), 8,20 (с, 1 H), 8,35 (дд, J=8,71, 2,32 Гц, 1 H), 8,51 (д, J=2,43 Гц, 1 H)

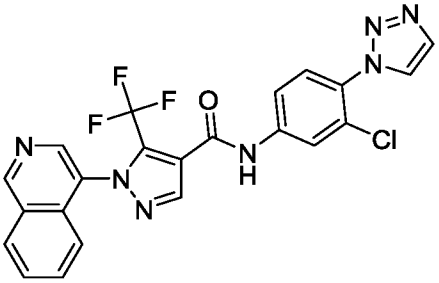
B. 3-Хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)анілін, 21b



, 21b

До розчину 1-(2-хлор-4-нітрофеніл)-1H-1,2,3-триазолу, 21a (400 мг, 1,781 ммоль) у MeOH/THF/вода (5 мл/10 мл/5 мл) додавали Fe (0) (497 мг, 8,905 ммоль) і хлорид амонію (476 мг, 8,905 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували й органічний розчинник концентрували. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (15 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної твердої речовини. Неочищену тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100) з отриманням 3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)аніліну, 21b (300 мг, 86,6 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 4,03 (шир. с, 2 H), 6,66 (дд, J=8,41, 2,15 Гц, 1 H), 6,82 (д, J=1,96 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=8,61 Гц, 1 H), 7,85 (д, J=14,09 Гц, 2 H).

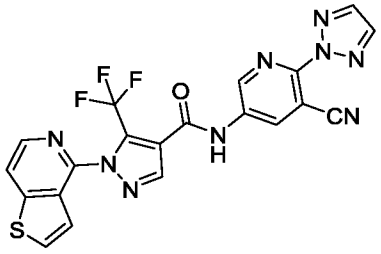
C. N-(3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 18



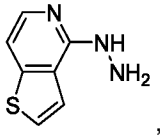
До розчину 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (50 мг, 0,16 ммоль), 3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)аніліну, 21b (37 мг, 0,19 ммоль) і піридину (63 мг, 0,8 ммоль) у дихлорметані (2 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (49,4 мг, 0,32 ммоль) до суміші. Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. Додавали воду (5 мл) і реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної олії жовтого кольору. Неочищену олію очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.), B: MeCN; потім: A/B (60 %/40 % до 70 %/30 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 18 (30 мг, 39 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 483,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,37 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,61–7,69 (м, 2 H), 7,75–7,85 (м, 2 H), 7,90 (с, 1 H), 7,96 (с, 1 H), 8,03 (с, 1 H), 8,12–8,20 (м, 2 H), 8,27 (с, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 9,46 (с, 1 H).

Приклад 22

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 90



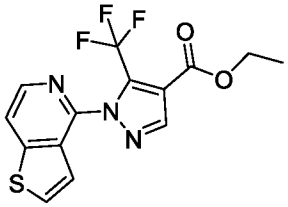
A. 4-Гідразинілтієно[3,2-c]піридин, 22a



, 22a

Суміш 4-хлортієно[3,2-c]піридину (150 мг, 0,88 ммоль) у гідразин гідраті (4 мл) перемішували при 80 °C протягом 12 год. Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл × 2). Органічну частину концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту (120 мг, 82 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

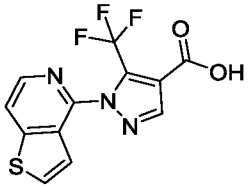
B. Етил 1-(тієно[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 22b



, 22b

Розчин 4-гідразинілтієно[3,2-c]піридину, 22a (120 мг, 7,26 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (227 мг, 0,944 ммоль) в EtOH (50 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням сполуки 22b (120 мг, 48 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 341,9.

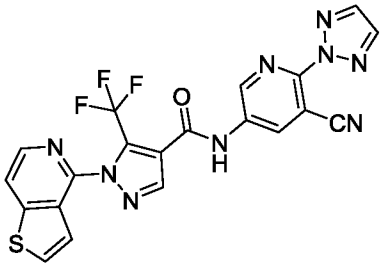
C. 1-(Тієно[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 22c



, 22c

Розчин етил 1-(тієно[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 22b (120 мг, 0,352 ммоль) в концентрованій хлористоводневій кислоті (3 мл) перемішували при 130 °C протягом 3 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту (110 мг, 100 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP) m/z M+1: 313,8.

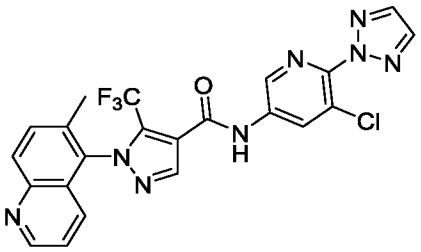
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 90



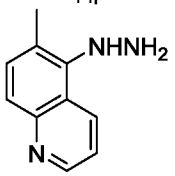
До розчину 1-(тієно[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 22c (90 мг, 0,29 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (45,6 мг, 0,23 ммоль) і піридину (115,9 мкл, 1,44 ммоль) у дихлорметані (5 мл) по краплям у суміш додавали $POCl_3$ (52,6 мкл, 0,575 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. Додавали насич. водний $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної олії жовтого кольору. Неочищену олію очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 0:1) з отриманням сполуки 90 (71,2 мг, 51 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 481,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,45 (д, J=5,51 Гц, 1 H), 8,11 (д, J=5,51 Гц, 1 H), 8,30 (с, 2 H), 8,39 (д, J=5,51 Гц, 1 H), 8,46 (д, J=5,51 Гц, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 8,88 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,11 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,46 (с, 1 H).

Приклад 23

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 27



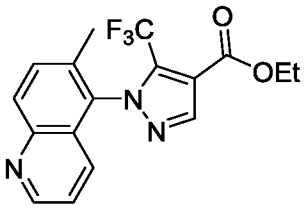
A. 5-Гідразиніл-6-метилхінолін, 23a



, 23a

Розчин 6-метилхінолін-5-аміну (800 мг, 5,06 ммоль) у концентрованій хлористоводневій кислоті (5 мл) перемішували при 0 °C протягом 10 хв. Повільно додавали розчин нітриту натрію (419 мг, 6,07 ммоль) і воду (0,5 мл), потім перемішували при 0 °C протягом 1 год. Потім в реакційну суміш додавали L-аскорбінову кислоту (935 мг, 5,31 ммоль) протягом 10 хв. Суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 1 год., потім нагрівали при 80 °C протягом 30 хв. Додавали воду (4 мл). Суспензію охолоджували до 0 °C і перемішували протягом 2 год. Отриману суміш підлужували до pH 10 за допомогою 4 M водн. NaOH, екстрагували етилацетатом (30 мл × 3) і сушили над безводним Na_2SO_4. Суміш фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 30:70) з отриманням сполуки 23a (150 мг, 17 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,93–8,89 (м, 1H), 8,75–8,72 (м, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,40–7,35 (м, 1H), 4,87–4,60 (м, 1H), 2,52–2,50 (м, 2 H), 2,42 (с, 3H).

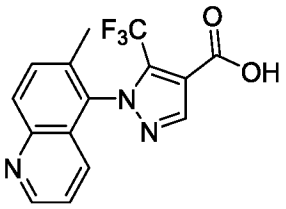
B. Етил 1-(6-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 23b



, 23b

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (130 мг, 0,541 ммоль), 5-гідразиніл-6-метилхіноліну, 23a (113 мг, 0,541 ммоль) й етанолу (5 мл) нагрівали зі зворотним холодильником при 80 °C протягом 16 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 50:50) з утворенням сполуки 23b (130 мг, 60 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,91 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,8 Гц 1H), 7,42–7,29 (м, 2H), 4,41 (к, J=6,8 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H).

C. 1-(6-Метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 23c

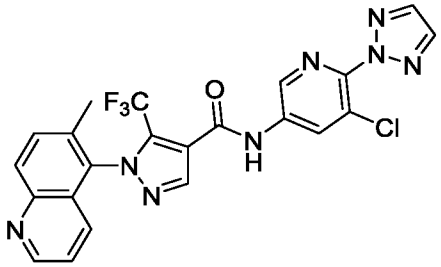


, 23c

Розчин, що складався з етил 1-(6-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 23b (100 мг, 0,286 ммоль), NaOH (34,4 мг, 0,859 ммоль) і води EtOH (3 мл, 1:2) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчин концентрували в умовах зниженого тиску, нейтралізували до pH 7 за допомогою 4 N водн. HCl, і тверду сполуку 23 збирали фільтрацією (90 мг, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP): R_T=0,65 хв, розрахована маса для $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 321,254; отримане m/z 322,0 $[M+H]^+$.

D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-

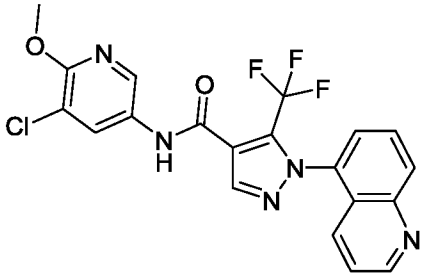
1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 27



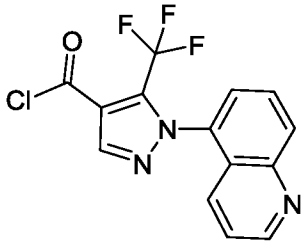
$POCl_3$ (45,8 мг, 0,299 ммоль) по краплям додавали до розчину, що складався з 1-(6-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 23c (80,0 мг, 0,249 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (97,4 мг, 0,498 ммоль) і піридину (5 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Отриману суміш виливали в насич. водний $NaHCO_3$ (10 мл), екстрагували етилацетатом (10 мл × 3), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією з використанням колонки Boston Green ODS 150 × 30 мм × 5 мкм (від 27 % до 57 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % HCl) з отриманням сполуки 27. Продукт суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з утворенням сполуки 27 (23,5 мг, 18 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,848; отримане m/z 499,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,50 (с, 1H), 9,08 (дд, J=1,2, 4,0 Гц, 1H), 8,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,79–8,73 (м, 2H), 8,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,21 (с, 2H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H).

Приклад 24

N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 7



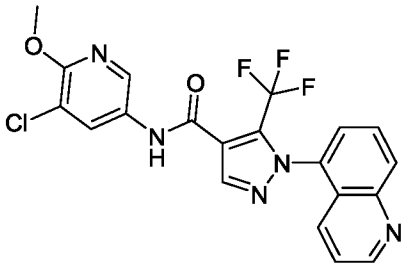
A. 1-(Хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонілхлорид, 24a



, 24a

Оксалілдихлорид (0,0830 мл, 0,976 ммоль) додавали до розчину, що складався з 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (200 мг, 0,651 ммоль), дихлорметану (15 мл) і DMF (каталітична кількість). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку з отриманням сполуки 24a (200 мг, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

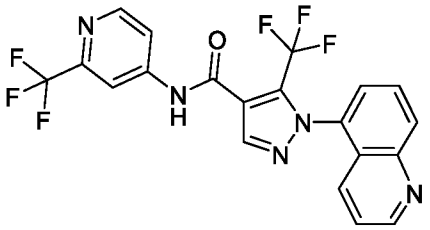
B. N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 7



Розчин, що складався з 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонілхлориду, 24a (200 мг, 0,614 ммоль), 5-хлор-6-метоксипіридин-3-аміну (117 мг, 0,737 ммоль) і піридину (10 мл) перемішували при 90 °C протягом 1 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (38–68 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням сполуки 7 (74,80 мг, 27 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{13}ClF_3N_5O_2$ 447,07; отримане m/z 448,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,03 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,28–8,10 (м, 3H), 7,88–7,80 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,66–7,59 (м, 2H), 7,47 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H).

Приклад 25

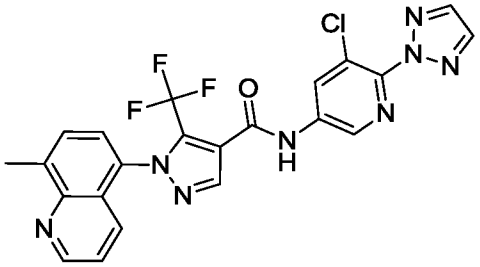
1-(Хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 6



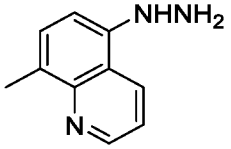
Розчин, що складався з 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонілхлориду, 24a (200 мг, 0,614 ммоль), 2-(трифторметил)піридин-4-аміну (119 мг, 0,737 ммоль) і піридину (10 мл) перемішували при 90 °C протягом 1 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (43–63 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням сполуки 6 (107,30 мг, 39 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{11}F_6N_5O$ 451,09; отримане m/z 452,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,04 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88–7,81 (м, 2H), 7,67–7,57 (м, 2H), 7,49 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H).

Приклад 26

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 28



A. 5-Гідразиніл-8-метилхінолін, 26a

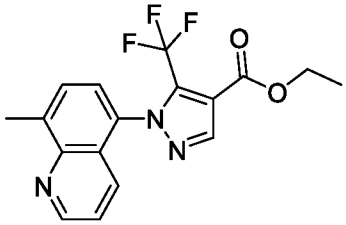


, 26a

Розчин нітриту натрію (65,4 мг, 0,948 ммоль) і води (0,5 мл) додавали по краплях до розчину, що складався з 8-метилхінолін-5-аміну (100 мг, 0,632 ммоль) і концентрованої хлористоводневої кислоти (4 мл) при температурі від -10 °C до 0 °C. Суміш перемішували при

температурі від -10 °C до 0 °C протягом 1,5 год. Розчин, що складався з $SnCl_2$ (285 мг, 1,26 ммоль) і концентрованої хлористоводневої кислоти (0,5 мл), додавали по краплях при температурі від -10 °C до 0 °C, потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. перед фільтрацією. Зібрану тверду речовину промивали MeOH (2 мл × 2) з утворенням сполуки 26a (90 мг, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{10}H_{11}N_3$ 173,214; отримане m/z 174,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 10,72 (шир. с, 2H), 9,82–9,31 (м, 1H), 9,14 (д, J=4,4 Гц, 1H), 9,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,98–7,85 (м, 1H), 7,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,71 (с, 3H).

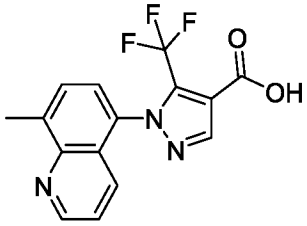
B. Етил 1-(8-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 26b



, 26b

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (87,8 мг, 0,366 ммоль), 5-гідразиніл-8-метилхіноліну, 26a (90,0 мг, 0,366 ммоль) й етанолу (3 мл) нагрівали зі зворотним холодильником при 80 °C протягом 16 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням сполуки 26b (90 мг, 70 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,06–8,98 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58–7,43 (м, 3H), 4,41 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

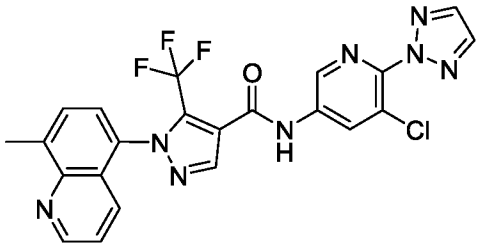
C. 1-(8-Метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 26c



, 26c

Розчин етил 1-(8-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 26b (70 мг, 0,20 ммоль), NaOH (24,0 мг, 0,601 ммоль) і води: EtOH (3 мл, 1:2) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш нейтралізували до pH 7 за допомогою 4 М водн. HCl і потім концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки 26c (110 мг, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 321,254; отримане m/z 322,0 $[M+H]^+$.

D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Hпіразол-4-карбоксамід, сполука 28

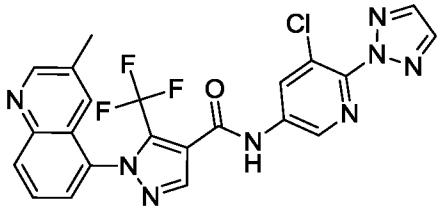


$POCl_3$ (52,7 мг, 0,344 ммоль) по краплям додавали до розчину етил 1-(8-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 26c (100 мг, 0,286 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (112 мг, 0,573 ммоль) і піридину (3 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Отриману суміш виливали в насич. водний $NaHCO_3$ (10 мл), екстрагували етилацетатом (10 мл × 3), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 48 % до 78 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 28. Сполуку суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з утворенням

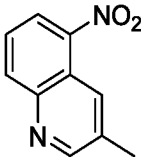
сполуки 28 (39,20 мг, 27 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,848; отримане m/z 498,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 9,08 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,85–7,79 (м, 2H), 7,68 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H).

Приклад 27

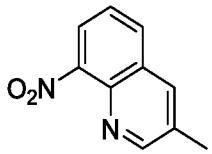
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 65



A. 3-Метил-5-нітрохінолін (27a) і 3-метил-8-нітрохінолін (27a-1)



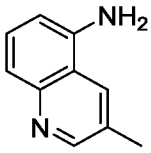
27a



27a-1

HNO_3 (4,72 мл, 105 ммоль) по краплям додавали до суміші, що складалася з 3-метилхіноліну (5,0 г, 35 ммоль) і H_2SO_4 (5 мл) при 0 °C, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Отриману суміш нейтралізували до pH 7 за допомогою 1 М водн. NaOH, екстрагували етилацетатом (30 мл × 3) й екстракти концентрували в умовах зниженого тиску, та очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 50:50) з отриманням суміші сполук 27a і 27a-1 (4 г, 30 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{10}H_8N_2O_2$ 188,18; отримане m/z 189,0 $[M+H]^+$.

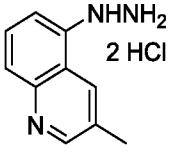
B. 3-Метилхінолін-5-амін, 27b



, 27b

Суміш 3-метил-5-нітрохіноліну (27a) і 3-метил-8-нітрохіноліну (27a-1) (3,50 г, 9,30 ммоль), MeOH (30 мл) і сухого Pd/C (350 мг, 5 %) додавали в пляшку для гідрогенізації об'ємом 500 мл. Суміш перемішували в атмосфері H_2 (30 фунтів/кв. дюйм) при кімнатній температурі протягом 16 год. Суспензію фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали MeOH (100 мл). Фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки 27b, яку очищали за допомогою FCC (етилацетат:метанол = від 100:0 до 95:5) з отриманням сполуки 27b (300 мг, 20 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,37–7,30 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 2,46 (с, 3H).

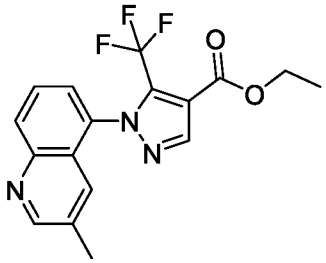
C. 5-Гідразиніл-3-метилхінолін, 27c



, 27c

Розчин нітриту натрію (131 мг, 1,90 ммоль) і води (1 мл) додавали по краплях до розчину, що складався з 3-метилхінолін-5-аміну, 27b (200 мг, 1,26 ммоль) і концентрованої хлористоводневої кислоти (1 мл) при температурі від -10 °C до 0 °C. Суміш перемішували при температурі від -10 °C до 0 °C протягом 1,5 год. Розчин, що складався з $SnCl_2$ (571 мг, 2,53 ммоль) і концентрованої хлористоводневої кислоти (1 мл), додавали по краплях при температурі від -10 °C до 0 °C, потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суспензію фільтрували з утворенням сполуки 27c (200 мг, неочищена речовина), яку використовували на наступній стадії без очищення. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{10}H_{11}N_3$ 173,214; отримане m/z 174,0 $[M+H]^+$.

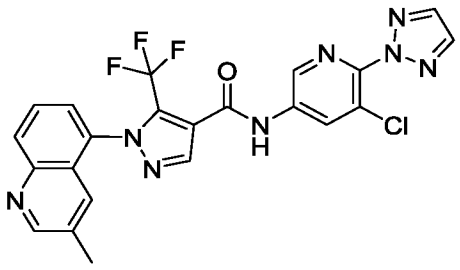
D. Етил 1-(3-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 27d



, 27d

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (195 мг, 0,813 ммоль), 5-гідразиніл-3-метилхіноліну, 27c (200 мг, 0,813 ммоль), триетиламіну (164 мг, 1,63 ммоль) й етанолу (2 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 60:40) з отриманням сполуки 27d (100 мг, 35 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,76–7,70 (м, 1H), 7,56 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33–7,29 (м, 1H), 4,43 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

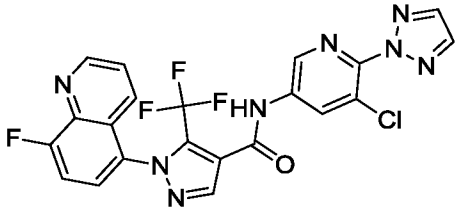
E. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Hпіразол-4-карбоксамід, сполука 65



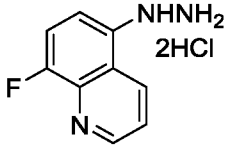
Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (44,8 мг, 0,229 ммоль) і THF (0,5 мл), додавали до трет-бутоксиду калію в THF (0,687 мл, 0,687 ммоль, 1 M) при 0 °C, потім додавали розчин, що складався з етил 1-(3-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату 27d (60,0 мг, 0,229 ммоль) і THF (0,5 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 41 % до 71 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 65. Продукт суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 65 (45,40 мг, 40 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,848; отримане m/z 499,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,28 (шир. с, 1H), 8,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,31–8,27 (м, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,92–7,85 (м, 2H), 7,40–7,38 (м, 1H), 2,47 (с, 3H).

Приклад 28

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 40



A. 8-Фтор-5-гідразинілхінолін, 28a

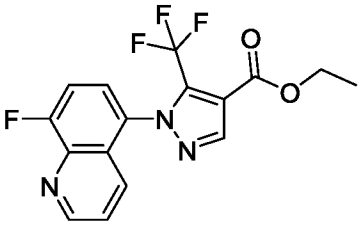


, 28a

Розчин нітриту натрію (95,7 мг, 1,39 ммоль) і води (0,5 мл) додавали по краплях до розчину, що складався з 8-фторхінолін-5-аміну (150 мг, 0,925 ммоль) і конц. хлористоводневої кислоти (4 мл, 36 %) при температурі від -10 °C до 0 °C. Суміш перемішували при температурі від -10 °C до 0 °C протягом 1,5 год. Розчин $SnCl_2$ (417 мг, 1,85 ммоль) і конц. хлористоводневої кислоти (1

мл) додавали по краплях при від -10 °C до 0 °C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш фільтрували. Отриману тверду речовину промивали MeOH (1 мл × 2) і сушили в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 28a (220 мг, неочищена речовина) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_9H_8FN_3$ 177,178; отримане m/z 178,1 $[M+H]^+$.

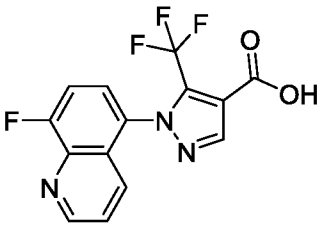
B. Етил 1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 28b



, 28b

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (207 мг, 0,864 ммоль), HCl-солі 8-фтор-5-гідразинілхіноліну, 28a (360 мг, 0,864 ммоль), триетиламіну (175 мг, 1,73 ммоль) й етанолу (5 мл) нагрівали зі зворотним холодильником при 80 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 70:30) з утворенням сполуки 28b (100 мг, 33 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,06 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,61–7,48 (м, 4H), 4,41 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

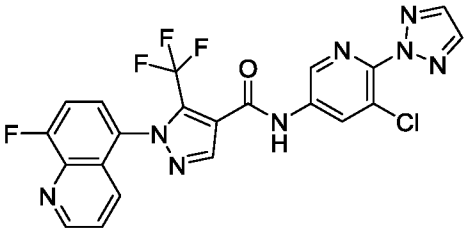
C. 1-(8-Фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 28c



, 28c

Розчин етил 1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 28b (100 мг, 0,283 ммоль), NaOH (34,0 мг, 0,849 ммоль) і води: EtOH (3 мл, 1:2) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчин нейтралізували до pH 7 за допомогою 4 M водн. HCl і потім концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням сполуки 28c (120 мг, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{14}H_7F_4N_3O_2$ 325,218; отримане m/z 325,9 $[M+H]^+$.

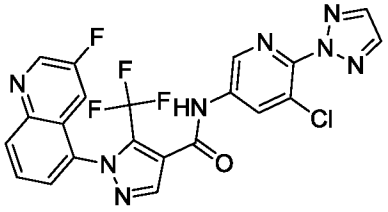
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 40



$POCl_3$ (56,6 мг, 0,369 ммоль) по краплям додавали до розчину 1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 28c (100 мг, 0,307 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (120 мг, 0,615 ммоль) і піридину (5 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 38 % до 68 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 40. Сполуку суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з утворенням сполуки 40 (20,10 мг, 13 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 502,812; отримане m/z 502,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,28 (шир. с, 1H), 9,13 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,00 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 7,87–7,78 (м, 2H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H).

Приклад 29

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 25

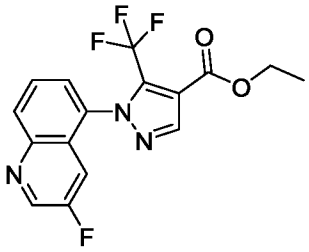


A. 3-Фтор-5-гідразинілхінолін, 29a

, 29a

Розчин нітриту натрію (95,7 мг, 1,39 ммоль) і води (0,5 мл) додавали по краплях до розчину, що складався з 3-фторхінолін-5-аміну (150 мг, 0,925 ммоль) і концентрованої хлористоводневої кислоти (4 мл, 36 %) при від -10 °C до 0 °C. Суміш перемішували при температурі від -10 °C до 0 °C протягом 1,5 год. Розчин $SnCl_2$ (417 мг, 1,85 ммоль) і концентрованої хлористоводневої кислоти (1 мл) додавали по краплях при температурі від -10 °C до 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш фільтрували. Отриману тверду речовину промивали MeOH (1 мл × 2) і сушили в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 29a (220 мг, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_9H_8FN_3$ 177,178; отримане m/z 178,1 $[M+H]^+$.

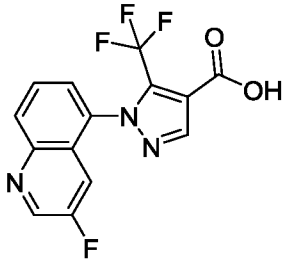
B. Етил 1-(3-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 29b



, 29b

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (211 мг, 0,880 ммоль), 3-фтор-5-гідразинілхіноліну, 29a (220 мг, 0,880 ммоль), триетиламіну (178 мг, 1,76 ммоль) й етанолу (5 мл) нагрівали зі зворотним холодильником при 80 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 29b, яку очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 70:30) з утворенням сполуки 29b (160 мг, 51 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,94–8,89 (м, 1H), 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,83–7,76 (м, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25–7,19 (м, 1H), 4,43 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

C. 1-(3-Фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 29c

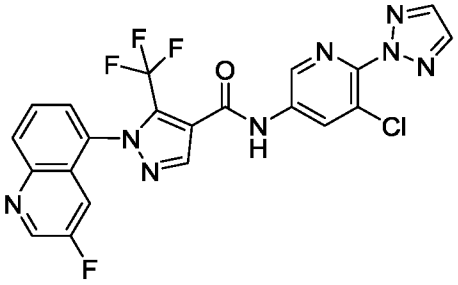


, 29c

Розчин, що складався з етил 1-(3-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 29b (160 мг, 0,453 ммоль), NaOH (54,3 мг, 1,54 ммоль) і води: EtOH (3 мл, 1:2) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчин нейтралізували до pH 7 за допомогою 4 M водн. HCl й отриману тверду речовину збирали фільтруванням з отриманням сполуки 29c (150 мг, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{14}H_7F_4N_3O_2$ 325,218; отримане m/z

325,9 $[M+H]^+$.

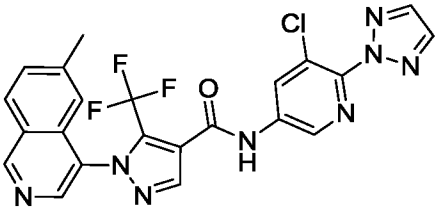
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 25



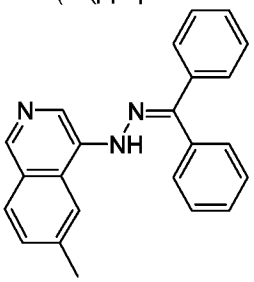
$POCl_3$ (5,7 мг, 0,037 ммоль) по краплям додавали до розчину 1-(3-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 29c (160 мг, 0,492 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (192 мг, 0,984 ммоль) і піридину (5 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Отриману суміш виливали в насич. водний $NaHCO_3$ (10 мл), екстрагували етилацетатом (10 мл × 3), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки 25, яку очищали ВЕРХ з оберненою фазою (42 % до 72 % (об./об.) ACN і H_2O з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 25. Продукт суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з утворенням сполуки 25 (53,60 мг, 21 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 502,812; отримане m/z 502,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,24 (шир. с, 1H), 9,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,21 (с, 2H), 8,03–7,96 (м, 2H), 7,52–7,49 (м, 1H).

Приклад 30

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 36



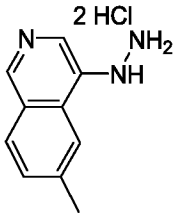
A. 4-(2-(Дифенілметилен)гідразиніл)-6-метилізохінолін, 30a



, 30a

Суміш 4-бром-6-метилізохіноліну (500 мг, 2,25 ммоль), бензофенонгідразону (442 мг, 2,25 ммоль), BINAP (140 мг, 0,225 ммоль), ацетату паладію(II) (50,5 мг, 0,225 ммоль), трет-бутоксиду натрію (325 мг, 3,38 ммоль) і толуолу (3 мл) нагрівали до 100 °C й перемішували протягом 20 год. в атмосфері N_2 перед охолодженням до кімнатної температури. Суміш фільтрували й концентрували з отриманням олії чорного кольору, яку очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 30:70) з отриманням сполуки 30a (280 мг, 37 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{19}N_3$ 337,4; отримане m/z 338,0 $[M+H]^+$.

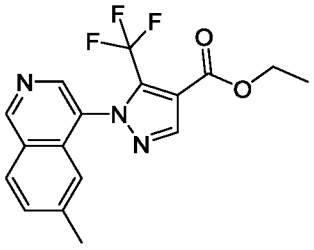
B. 4-Гідразиніл-6-метилізохіноліну гідрохлорид, 30b



, 30b

Суміш 4-(2-(дифенілметилен)гідразиніл)-6-метилізохіноліну, 30a (260 мг, 0,771 ммоль), конц. хлористоводневої кислоти (10 мл, 12 М у воді, 43 ммоль) й EtOH (1 мл) перемішували протягом 20 год. при кімнатній температурі. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали DCM (3 мл × 2) й сушили в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 30b (145 мг, 76 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP): Розрахована маса для $C_{10}H_{11}N_3$ 173,2, m/z 174,1 $[M+H]^+$.

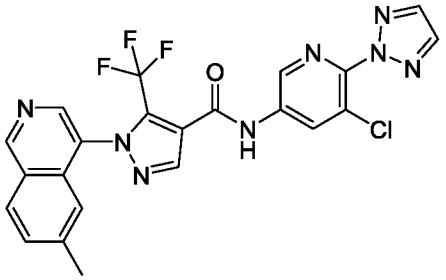
C. Етил 1-(6-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 30c



, 30c

Суміш гідрохлориду 4-гідразиніл-6-метилізохіноліну, 30b (145 мг, 0,589 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (200 мг, 0,707 ммоль), триетиламіну (0,246 мл, 1,77 ммоль) й EtOH (5 мл) нагрівали до 90 °C і перемішували протягом 20 год., а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням олії жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (етилацетат:петролейний етер = 40: 60) з отриманням сполуки 30c (96 мг, 47 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,3; отримане m/z 350,1 $[M+H]^+$.

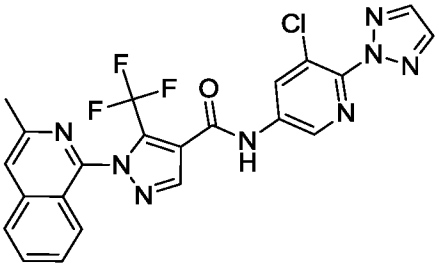
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 36



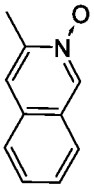
Етил 1-(6-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 30c (90,0 мг, 0,258 ммоль) у THF (0,5 мл) і 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 1j (50,4 мг, 0,258 ммоль) у THF (0,5 мл) додавали до суспензії трет-бутоксиду калію (43,4 мг, 0,386 ммоль) у THF (2 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год., потім випарювали в умовах зниженого тиску з утворенням твердої речовини жовтого кольору, яку очищали ВЕРХ з оберненою фазою (CH_3CN у лужній воді (0,05 % $NH_3 \cdot H_2O$) від 45 % до 75 %, об./об.). Отриманий залишок повторно суспендували в воді (50 мл) й отриману суміш ліофілізували до сухого залишку, щоб повністю видалити залишок розчинника. Сполуку 36 (40,40 мг, 31 %) отримували в вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,8; отримане m/z 498,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,28 (шир. с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,72 (дд, J=1,6, 8,8 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 2,53–2,52 (м, 3H).

Приклад 31

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 9



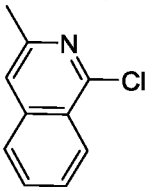
A. 3-Метилізохінолін 2-оксид, 31a



, 31a

3-Хлорпероксибензойну кислоту (2,53 г, 14,7 ммоль) додавали порціями до суміші, що складалася з 3-метилізохіноліну (1,91 г, 13,3 ммоль) і DCM (10 мл). Отриману суміш перемішували протягом 2 днів при кімнатній температурі, потім розбавляли DCM (100 мл), промивали водним $NaHCO_3$ (70 мл × 2) і соляним розчином (70 мл), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 31a (1,4 г, 66 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. PXMC (IEP): розрахована маса для $C_{10}H_9NO$ 159,2; отримане m/z 160,0 $[M+H]^+$.

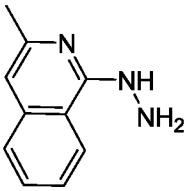
B. 1-Хлор-3-метилізохінолін, 31b



, 31b

До перемішуваного розчину 3-метилізохінолін-2-оксиду 31a (1,40 г, 8,80 ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (5 мл) при 0 °C додавали оксихлорид фосфору (0,902 мл, 9,67 ммоль) з наступним додаванням по краплях DMF (0,338 мл, 4,40 ммоль) в атмосфері аргону. Отриману реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 20 год. Насичений водний розчин карбонату натрію повільно додавали до реакційної суміші для доведення pH до 7–8. Отриману суміш розділяли, і водну фазу екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднували й промивали соляним розчином, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 31b, яку очищали колонковою флеш-хроматографією (етилацетат:попередній етер = 20: 80) з отриманням сполуки 31b (670 мг, 43 %) у вигляді олії жовтого кольору. PXMC (IEP): розрахована маса для $C_{10}H_8ClN$ 177,6; отримане m/z 177,9 $[M+H]^+$.

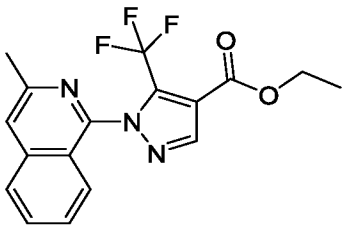
C. 1-Гідразиніл-3-метилізохінолін, 31c



, 31c

Суміш 1-хлор-3-метилізохіноліну, 31b (670 мг, 3,77 ммоль), гідразин гідрату (4,44 г, 75,4 ммоль) й EtOH (5 мл) нагрівали до 90 °C і перемішували протягом 20 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Суміш концентрували з отриманням твердої речовини жовтого кольору, яку розчиняли в етилацетаті (100 мл), промивали водою (100 мл × 2), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 31c (715 мг, 98 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт безпосередньо використовували без додаткового очищення. PXMC (IEP): розрахована маса для $C_{10}H_{11}N_3$ 173,2; отримане m/z 174,0 $[M+H]^+$.

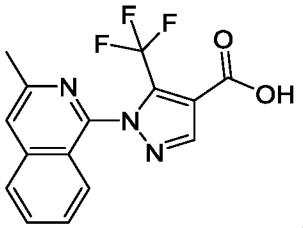
D. Етил 1-(3-метилізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 31d



, 31d

Суміш 1-гідразиніл-3-метилізохіноліну, 31c (710 мг, 4,10 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (1,27 г, 4,51 ммоль) й EtOH (15 мл) нагрівали до 90 °C і перемішували протягом 20 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням твердої речовини жовтого кольору, яку обробляли MeOH (5 мл) і перемішували протягом 15 хв. Тверду речовина збирали фільтрацією, промивали MeOH (3 мл × 2) й сушили в умовах зниженого тиску при кімнатній температурі з отриманням сполуки 31d (823,2 мг, 56 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,3; отримане m/z 350,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,77–7,66 (м, 2H), 7,59–7,48 (м, 2H), 4,42 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

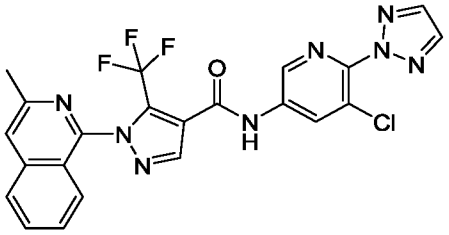
E. 1-(3-Метилізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 31e



, 31e

Суміш етил 1-(3-метилізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 31d (220 мг, 0,630 ммоль), гідроксиду літію (45,2 мг, 1,89 ммоль), MeOH (1 мл), THF (1 мл) і води (1 мл) перемішували протягом 20 год. при кімнатній температурі. Рівень pH суміші доводили до 2 за допомогою 6 N водн. HCl. Органічні розчинники видаляли в умовах зниженого тиску. Залишок розводили в воді (30 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл x 2). Органічні шари об'єднували й сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 31e (140 мг, 69 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ 321,2; отримане m/z 322,0 $[M+H]^+$.

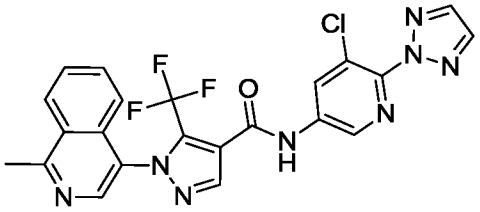
F. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 9



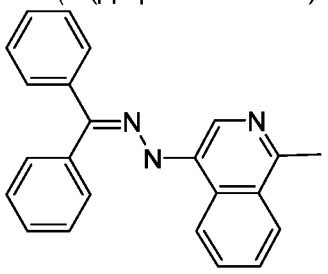
Оксихлорид фосфору (0,049 мл, 0,52 ммоль) по краплях додавали в розчин, що складався з 1-(3-метилізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 31e (140 мг, 0,436 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (93,8 мг, 0,479 ммоль) і піридину (2 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., потім концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки Phenomenex Gemini C18 150 × 25 мм × 5 мкм (від 50 % до 80 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 9. Сполуку суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 9 (96,10 мг, 44 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,8; отримане m/z 498,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,28 (шир. с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,21 (с, 2H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).

Приклад 32

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 66



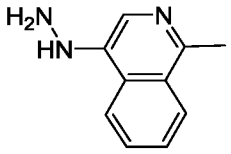
A. 4-(2-(Дифенілметилен)гідразиніл)-1-метилізохінолін, 32a



, 32a

Суміш, що складалася з 4-бром-1-метилізохіноліну (800 мг, 3,60 ммоль), (дифенілметилен)гідразину (707 мг, 3,60 ммоль), BINAP (224 мг, 0,360 ммоль), ацетату паладію(II) (80,9 мг, 0,360 ммоль), t-BuONa (1,04 г, 10,8 ммоль) і 1,4-діоксану (20 мл) перемішували при 100 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Суспензію фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (30 мл). Фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який додавали в воду (15 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки 32a, яку очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 4:1) з отриманням сполуки 32a (500 мг, 41 %) у вигляді олії коричневого кольору. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{19}N_3$ 337,16; отримане m/z 337,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,74 (с, 1H), 8,11–8,05 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,70–7,64 (м, 4H), 7,63–7,59 (м, 1H), 7,58–7,53 (м, 2H), 7,49–7,43 (м, 2H), 7,41–7,31 (м, 4H), 2,91 (с, 3H).

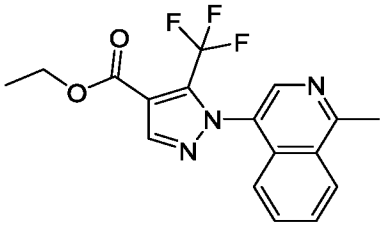
B. 4-Гідразиніл-1-метилізохінолін, 32b



, 32b

Конц. HCl (5 мл) додавали до розчину, що складався з 4-(2-(дифенілметилен) гідразиніл)-1-метилізохіноліну, 32a (500 мг, 1,48 ммоль) й EtOH (2 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Отриману суміш додавали в дихлорметан (20 мл), фільтрували, а фільтр промивали дихлорметаном (10 мл). Органічний розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 32b (940 мг, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{10}H_{11}N_3$ 173,10; отримане m/z 174,1 $[M+H]^+$.

C. Етил 1-(1-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 32c

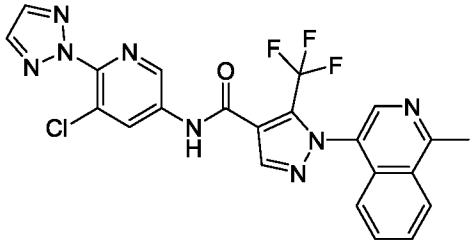


, 32c

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (984 мг, 4,10 ммоль), 4-гідразиніл-1-метилізохіноліну, 32b (840 мг, 3,41ммоль), триетиламіну (0,950 мл, 6,83 ммоль) й етанолу (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який додавали в воду (10 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням сполуки 32c, яку очищали за допомогою FCC (петролейний

етер:етилацетат = 4:1) з отриманням сполуки 32c (250 мг, 21 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,10; отримане m/z 349,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,45 (с, 1H), 8,29–8,21 (м, 2H), 7,77–7,68 (м, 2H), 7,28–7,23 (м, 1H), 4,42 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,07 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

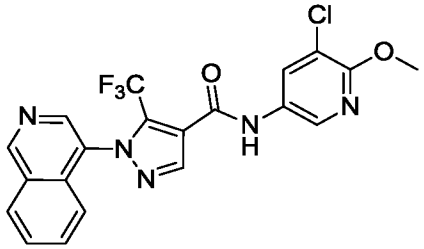
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 66



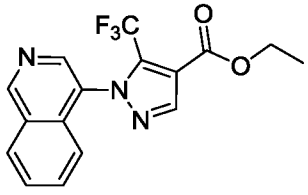
Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (193 мг, 0,988 ммоль) і THF (1 мл), і розчин, що складався з етил 1-(1-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 32c (230 мг, 0,658 ммоль) і THF (1 мл) додавали до розчину, що складався з трет-бутоксиду калію (1,98 мл, 1,98 ммоль, 1 М у THF) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. До отриманої суміші додавали воду (5 мл) й екстрагували етилацетатом (15 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з використанням колонки Kromasil 150 × 25 мм × 10 мкм (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 66. Продукт суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 66 (126,40 мг, 38 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{17}ClN_8O$ 444,12; отримане m/z 449,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,29 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,62 (д, J=9,2 Гц, 2H), 8,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,94–7,83 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H).

Приклад 33

N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 23



A. Етил 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 33a

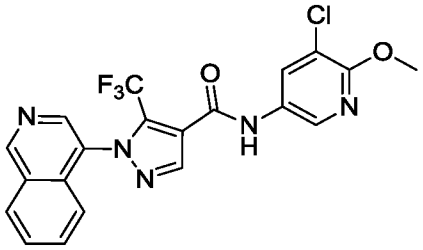


, 33a

У флакон місткістю 20 мл з мішалкою завантажували 4-хлорізохінолін (103,6 мг, 0,633 ммоль), димер паладію(II) (пі-цінаміл) хлориду (9,1 мг, 0,0176 ммоль), н-[2-(ди-1-адамантілфосфіно)феніл]морфолін (22 мг, 0,0475 ммоль), трет-бутоксид натрію (110 мг, 1,145 ммоль), гідразин гідрату (0,0614 мл, 1,032 г/мл, 1,266 ммоль) й толуол (6,3 мл) в атмосфері повітря при кімнатній температурі, Суміш темно-жовтого кольору швидко барботували газоподібним аргоном протягом 1 хв, а потім пробірку закривали й перемішували при 100 °C в атмосфері аргону протягом ночі (14 год.). Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й обробляли етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом, 1f (0,123 мл, 1,235 г/мл, 0,633 ммоль) і перемішували при 100 °C в умовах повітря (герметично). Через 20 хв витримки при 100 °C реакційну суміш концентрували при 46 °C в умовах зниженого тиску з утворенням залишку світло-зеленого кольору. Його розчиняли в THF (3 мл) і перемішували при 60 °C протягом 5 хв, щоб максимізувати розчинення сполуки 33a з реакційної суміші, і потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Бурштиновий розчин у THF

(припустимо 0,2 М) був розділений на дві (4 мл) пробірки й негайно використаний на наступній стадії без додаткового очищення або визначення характеристик.

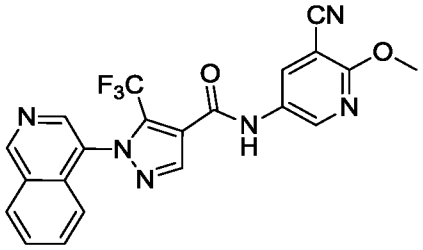
B. N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 23



Розчин неочищеного етил-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 33a в THF, (стадія A, припустимо 106 мг, 0,316 ммоль) обробляли 5-хлор-6-метоксипіридин-3-аміном (52,7 мг, 0,332 ммоль) і суміш перемішували доти, доки вона не ставала гомогенною. Потім суміш обробляли KOtBu (56 мг, 0,499 ммоль) однією порцією, й отриману темно-буру реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері повітря (герметично) протягом 45 хв. Потім додавали близько 100 мг функціоналізованого тіолами силикагелю (1,2 ммоль/г, ~3 екв.), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 45 хв. Потім суміш фільтрували й концентрували з отриманням темного залишку (136 мг), який розчиняли в співрозчиннику (0,14 мл DMSO/0,2 мл DCM) й очищали колонковою флеш-хроматографією (від 10 до 100 % EtOAc в гептані на 24 КО). Концентрування з MeOH дало сполуку 23 у вигляді піни білого кольору (11,6 мг, 8 % в цілому за 3 стадії). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,43 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,08–8,26 (м, 5H), 7,77 (квін, 2H), 7,34 (шир д, J=7,58 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H); МС m/e 448,0 (M+H).

Приклад 34

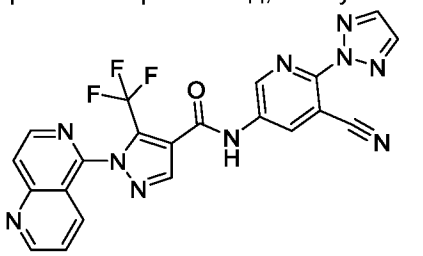
N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 24



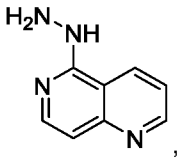
Розчин неочищеного етил 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 33a в THF, (припустимо 106 мг, 0,316 ммоль) обробляли, як описано в прикладі 33, стадія B, замінюючи 5-аміно-2-метоксинікотинонітрил (47,4 мг, 0,318 ммоль) на 5-хлор-6-метоксипіридин-3-амін, і реакцію гасили твердим NH_4Cl, а не функціоналізованим тіолами силікагелем. Очищення колонковою флеш-хроматографією дає, після концентрування з MeOH, сполуку 24 (18 мг, 13 % в цілому за 3 стадії) ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,45 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,74–7,83 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,28–7,37 (м, 1H), 4,08 (с, 3H). МС m/e 439,2 (M+H).

Приклад 35

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,6-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1Hпіразол-4-карбоксамід, сполука 100



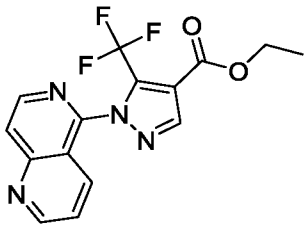
A. 5-Гідразиніл-1,6-нафтиридин, 35a



, 35a

Розчин 5-хлор-1,6-нафтиридину (150 мг, 0,91 ммоль) додавали до гідразин гідрату (3 мл), суміш нагрівали до 80 °С й перемішували протягом 16 год. Суміш давала сполуку 35a в вигляді твердої речовини, яку збирали фільтрацією. (100 мг, 42 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 161,1.

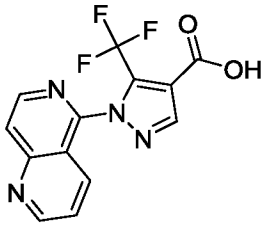
B. Етил 1-(1,6-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 35b



, 35b

Розчин, що складався з 5-гідразиніл-1,6-нафтиридину, 35a (100 мг, 0,38 ммоль) й етилу 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (119,5 мг, 0,50 ммоль) в етанолі (5 мл) перемішували при 80 °С протягом 4 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 35b. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням сполуки 35b у вигляді твердої речовини жовтого кольору (100 мг, 85,5 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 337,1.

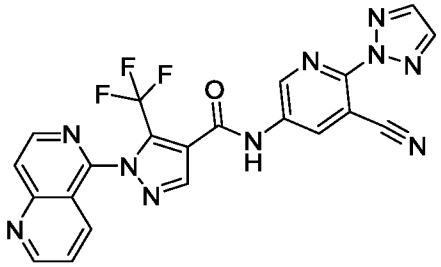
C. 1-(1,6-Нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 35c



, 35c

До розчину етил 1-(1,6-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 35b (90 мг, 0,27 ммоль) у воді (1 мл) й етанолі (1 мл) додавали NaOH (12,85 мг, 0,32 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 3 год. 2N HCl (вод.) додавали до суміші, доки pH розчину не досягало 2. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 35c у вигляді твердої речовини білого кольору (82,5 мг, 100 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 308,8.

D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,6-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 100

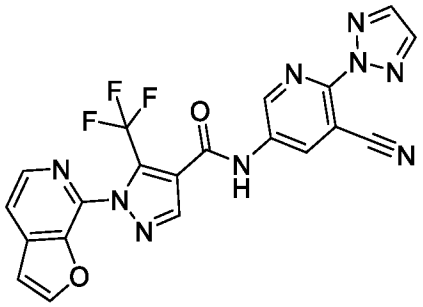


Фосфорилтрихлорид (49,4 мг, 0,32 ммоль) додавали до суміші 1-(1,6-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 35c (82 мг, 0,27 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (59,4 мг, 0,32 ммоль) і піридину (107 мкл, 1,33 ммоль) у дихлорметані при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали насич. водний NH_4Cl (вод.) (10 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл). Органічні екстракти промивали водою (5 мл) й соляним розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до етилацетату/метанолу = 90:10). Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 100 у вигляді твердої речовини білого кольору (56,4 мг, 43 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 447,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,63 (дд, J=8,60,

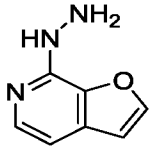
4,19 Гц, 1 H), 8,03 (с, 2 H), 8,15 (с, 1 H), 8,16–8,22 (м, 2 H), 8,27 (с, 1 H), 8,73 (д, J=5,73 Гц, 1 H), 8,83 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 8,96 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,21 (дд, J=4,30, 1,65 Гц, 1 H).

Приклад 36

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 99



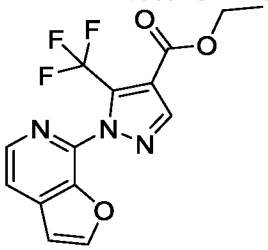
A. 7-Гідразинілфуро[2,3-c]піридин, 36a



, 36a

7-Хлорофуро[2,3-c]піридин (300 мг, 1,95 ммоль) розчиняли в етанолі (5 мл), додавали гідразин гідрат (345 мг, 5,86 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 36a в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Сполуку 36a очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (дихлорметан/MeOH від 100/0 до 80/20) з отриманням сполуки 36a в вигляді твердої речовини жовтого кольору (250 мг, 83,9 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 150,1.

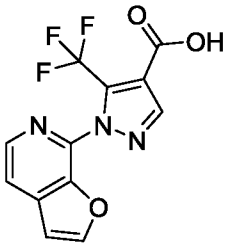
B. Етил 1-(фуро[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 36b



, 36b

7-Гідразинілфуро[2,3-c]піридин, 36a (250 мг, 1,64 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл), додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f (788 мг, 3,28 ммоль) й реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної олії жовтого кольору. Олію очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 80/20) з отриманням сполуки 36b у вигляді олії жовтого кольору (360 мг, 68 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 325,9.

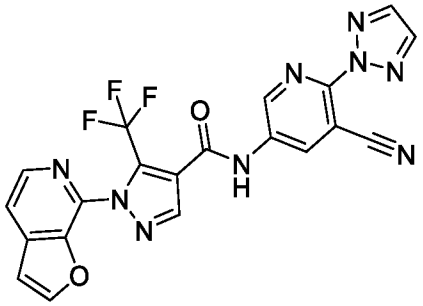
C. 1-(Фуро[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 36c



, 36c

Концентровану HCl (4,7 мл) додавали до етил 1-(фуро [2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 36b (170 мг, 0,52 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 36c у вигляді твердої речовини жовтого кольору (160 мг, 98 %), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (IEP) m/z M+1: 297,9.

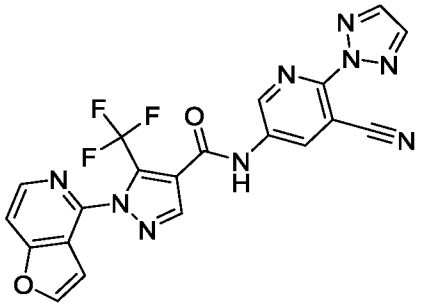
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 99



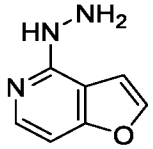
1-(Фуро [2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 36c (160 мг, 0,51 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил, 7b (63,8 мг, 0,34 ммоль) і піридин (122 мг, 1,54 ммоль) розчиняли в дихлорметані (3 мл) і фосфорилтрихлориді (78,8 мг, 0,51 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Додавали насич. водний $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 99 у вигляді олії жовтого кольору. Олію очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (65 %/35 % до 40 %/60 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 99 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (65 мг, 41 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 465,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,41 (с, 1H), 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 2H), 7,95 (дд, J=0,9, 5,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=0,9, 2,2 Гц, 1H).

Приклад 37

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 94



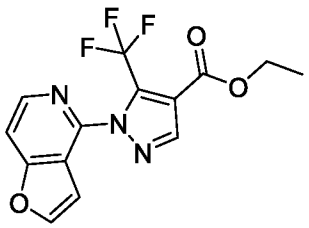
A. 4-Гідразинілфуро[3,2-c]піридин, 37a



, 37a

Суміш 4-хлорфуро[3,2-c]піридину (200 мг, 1,30 ммоль) у гідразині (6,52 г, 130 ммоль) перемішували при 80 °C протягом 12 год. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл × 2). Органічний шар розподіляли й концентрували з отриманням сполуки 37a в вигляді твердої речовини жовтого кольору (0,15 г, 77 %).

B. Етил 1-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 37b

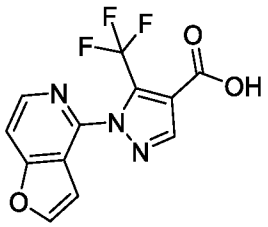


, 37b

Розчин, що складався з 4-гідразинілфуро[3,2-c]піридину, 37a (150 мг, 1,01 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (314 мг, 1,31 ммоль) в етанолі (5 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на

силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням неочищеної сполуки 37b у вигляді твердої речовини жовтого кольору (170 мг, 51 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 325,9.

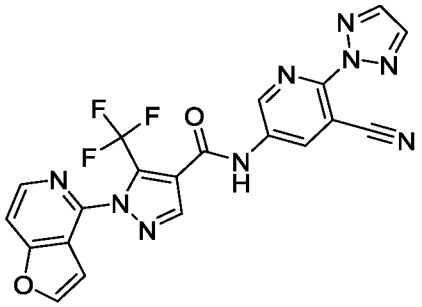
C. 1-(Фуро[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 37c



, 37c

Суміш етил 1-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 37b (170 мг, 0,52 ммоль) у концентрованій HCl (4,4 мл) перемішували при 110 °C протягом 5 год. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 37c у вигляді твердої речовини жовтого кольору (155 мг, 100 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 297,9.

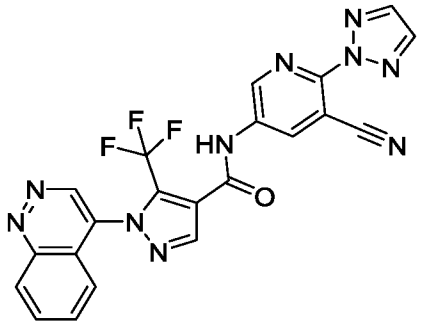
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 94



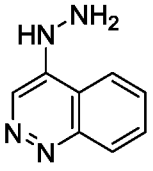
Фосфорилтрихлорид (61,6 мкл, 0,67 ммоль) додавали до суміші 1-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 37c (100 мг, 0,34 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (75,2 мг, 0,40 ммоль) і піридину (135 мкл, 1,68 ммоль) у дихлорметані при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали насич. водний NH_4Cl (вод.) (10 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл). Органічні екстракти промивали водою (5 мл) й соляним розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (65 %/35 % до 35 %/65 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 94 у вигляді твердої речовини білого кольору (73,6 мг, 46 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 447,0; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,13 (д, J=1,32 Гц, 1 H), 7,94–7,99 (м, 1 H), 8,30 (с, 2 H), 8,33 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,49 (д, J=5,73 Гц, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 8,85 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,07 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,45 (с, 1 H).

Приклад 38

1-(Цинолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 93



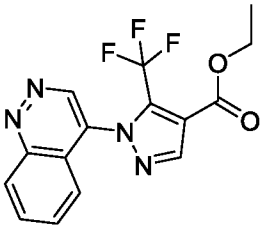
A. 4-Гідразинілцинолін, 38a



, 38a

У флакон із мішалкою завантажували 4-хлорцинолін (212 мг, 1,288 ммоль) і гідразин (0,4 мл, 1,021 г/мл, 12,745 ммоль), і суміш вакуумували й продували аргоном (4×). Протягом 1–2 хв при кімнатній температурі реакційна суміш перетворювалася в гомогенний бурштиновий розчин і самовільно нагрівалася, перетворюючись в помаранчеву пасту. Потім реакційну суміш нагрівали при 110 °C протягом 5 хв. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, до отриманої пасти додавали воду (8 мл) й суміш фільтрували. Осад на фільтрі промивали водою (4 мл × 2) й сушили в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 38a в вигляді порошку жовтого кольору (142,1 мг, 69 %).

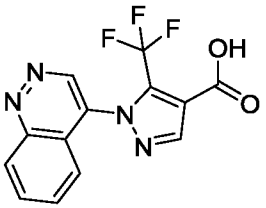
B. Етил 1-(цинолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 38b



, 38b

Розчин, що складався з 4-гідразинілциноліну, 38a (100 мг, 0,51 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (244 мг, 1,02 ммоль) в етанолі (5 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 38b. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням неочищеної сполуки 38b у вигляді твердої речовини жовтого кольору (90 мг, 53 %). РХМС (IEP) m/z M+1:336,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 1,42 (т, J=7,17 Гц, 3 H), 4,43 (к, J=7,28 Гц, 2 H), 7,54 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,87 (т, J=7,61 Гц, 1 H), 7,99 (тд, J=7,72, 1,10 Гц, 1 H), 8,33 (с, 1 H), 8,74 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 9,33 (с, 1 H).

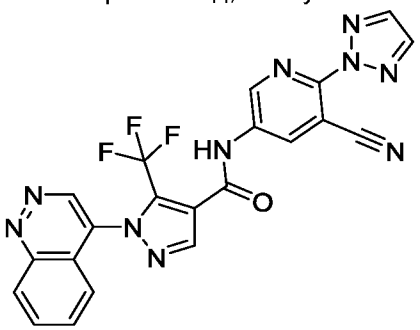
C. 1-(Цинолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 38c



, 38c

Суміш етил 1-(цинолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 38b (90 мг, 0,27 ммоль) у концентрованій HCl (2,23 мл) перемішували при 110 °C протягом 5 год. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з утворенням сполуки 38c у вигляді твердої речовини жовтого кольору (82 мг, 100 %). РХМС (IEP) m/z M+1:308,9.

D. 1-(Цинолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 93



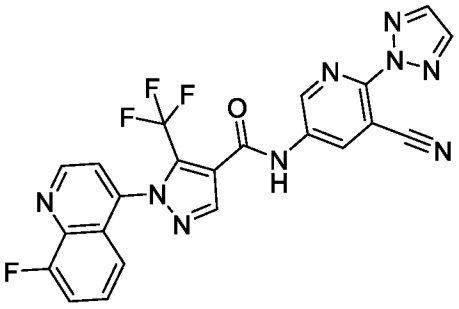
Фосфорилтрихлорид

(163,2 мг, 1,01 ммоль) додавали до суміші 1-(цинолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 38c (82 мг, 0,27 ммоль), 5 аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу,

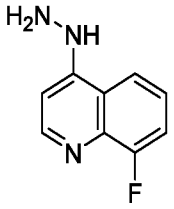
7b (59,4 мг, 0,32 ммоль) і піридину (126 мг, 1,60 ммоль) у дихлорметані при 0 °C. Реакцію перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Насич. NH_4Cl (вод.) (10 мл) додавали до суміші. Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл × 2). Органічні екстракти промивали водою (5 мл) й соляним розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (62 %/38 % до 32 %/68 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 93 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (20 мг, 16 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 477,0; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,58 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,01–8,10 (м, 1 H), 8,15 (т, J=7,50 Гц, 1 H), 8,29 (с, 2 H), 8,71 (с, 1 H), 8,74 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,87 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,09 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,77 (с, 1 H), 11,37 (с, 1 H).

Приклад 39

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 92



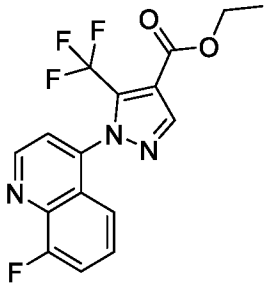
A. 8-Фтор-4-гідразинілхінолін, 39a



, 39a

4-Хлор-8-фторхінолін (300 мг, 1,65 ммоль) розчиняли в етанолі (5 мл), додавали гідразин гідрат (292 мг, 5,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 39a в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (дихлорметан/MeOH від 100/0 до 80/20) з отриманням сполуки 39a в вигляді твердої речовини жовтого кольору (350 мг, 82 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 178,1.

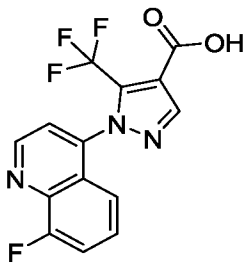
B. Етил 1-(8-фторхінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 39b



, 39b

Розчин, що складався з 8-фтор-4-гідразинілхіноліну, 39a (350 мг, 1,35 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (648 мг, 2,70 ммоль) в етанолі (10 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 80:20). Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 39b у вигляді твердої речовини жовтого кольору (780 мг, 61 %).

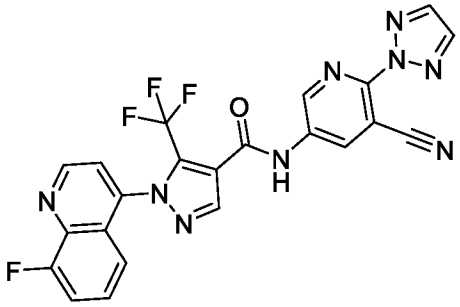
C. 1-(8-Фторхінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 39c



, 39c

Суміш етил 1-(8-фторхінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 39b (150 мг, 0,43 ммоль) у концентрованій HCl (10 мл) перемішували при 130 °C протягом 4 год. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 39c у вигляді твердої речовини жовтого кольору (140 мг, 100 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 325,9.

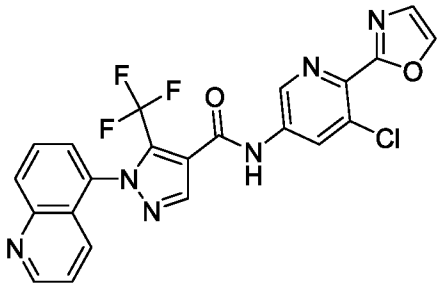
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 92



Фосфорилтрихлорид (81,2 мг, 0,53 ммоль) додавали до суміші 1-(8-фторхінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 39c (150 мг, 0,46 ммоль), 5 аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (65,7 мг, 0,35 ммоль) і піридину (126 мг, 1,60 ммоль) у дихлорметані (3 мл) при 0 °C. Реакцію перемішували за кімнатної температури протягом 2 год. Насич. NH_4Cl (вод.) (10 мл) додавали до суміші. Суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл × 2). Органічний шар промивали водою (5 мл) й соляним розчином (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий залишок очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (57 %/43 % до 27 %/73 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 92 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (54 мг, 31 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 493,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,41 (с, 1H), 9,21 (д, J=4,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,01 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,82–7,67 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 1H).

Приклад 40

N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 91

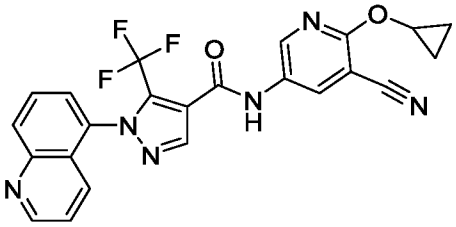


Фосфорилтрихлорид (38,5 мг, 0,25 ммоль) додавали до суміші 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (51,4 мг, 0,17 ммоль), 5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-аміну, 6b (60 мг, 0,25 ммоль) і піридину (60 мг, 0,75 ммоль) у дихлорметані (3 мл) при 0 °C. Реакцію перемішували за кімнатної температури протягом 16 год. Насич. $NaHCO_3$ (вод.) (20 мл) додавали до суміші. Суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Органічний шар промивали водою (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий залишок очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (64 %/36 % до 34 %/66 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 91 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (40 мг, 49 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 484,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц,

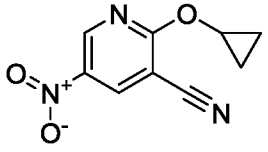
DMSO-d_6) δ ч/млн 11,40 (с, 1H), 9,11 (дд, J=2,1, 3,6 Гц, 1H), 9,01 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,59 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,05–7,94 (м, 2H), 7,79–7,71 (м, 2H), 7,49 (с, 1H).

Приклад 41

N-(5-ціано-6-циклопропоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 88



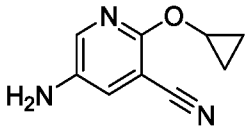
A. 2-Циклопропіл-5-нітронікотинонітрил, 41a



, 41a

2-Хлор-5-нітронікотинонітрил (300 мг, 1,64 ммоль) і циклопропанол (380 мг, 6,54 ммоль) додавали до карбонату калію (339 мг, 2,45 ммоль) й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували до сухого залишку й розчиняли в етилацетаті (5 мл). Додавали воду (10 мл) до реакційної суміші. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної сполуки 41a. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 60/40) з отриманням сполуки 41a в вигляді твердої речовини жовтого кольору (310 мг, 92 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 0,85–0,90 (м, 4 H), 4,52–4,58 (м, 1 H), 9,18 (д, J=2,76 Гц, 1 H), 9,35 (д, J=2,76 Гц, 1 H).

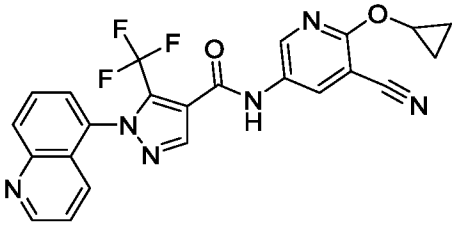
B. 5-Аміно-2-циклопропоксинікотинонітрил, 41b



, 41b

Fe(0) (422 мг, 7,56 ммоль) і NH_4Cl (404 мг, 7,56 ммоль) додавали до розчину 2-циклопропокси-5-нітронікотинонітрилу, 41a (310 мг, 1,51 ммоль) у THF (10 мл), метанолі (10 мл) і воді (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 65 °C протягом 2 год. Суміш фільтрували. Для доведення pH реакційної суміші до 7–8 додавали насич. водний $NaHCO_3$. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Органічні екстракти сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 41b у вигляді твердої речовини жовтого кольору (280 мг, 87 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 175,8.

C. N-(5-ціано-6-циклопропоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 88

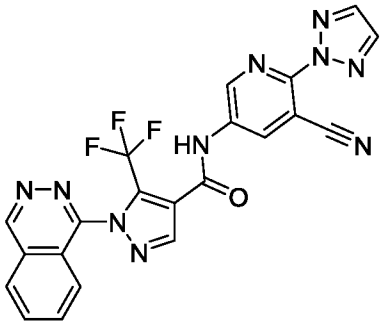


2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,3,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат (186 мг, 0,49 ммоль) додавали до розчину 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (100 мг, 0,325 ммоль), 5-аміно-2-циклопропоксинікотинонітрилу, 41b (97,1 мг, 0,46 ммоль) і триетиламіну (142 мкл, 0,81 ммоль) у DMF (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали воду (5 мл). Водну частину екстрагували дихлорметаном (5 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (74 %/26 % до 44 %/56 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого

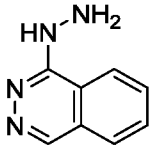
тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 88 у вигляді твердої речовини білого кольору (90 мг, 43 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 465,0; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 0,75–0,80 (м, 2 H), 0,81–0,87 (м, 2 H), 4,39 (тт, J=6,12, 3,14 Гц, 1 H), 7,63–7,73 (м, 2 H), 7,91–7,95 (м, 1 H), 7,96–8,02 (м, 1 H), 8,34 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,52–8,58 (м, 2 H), 8,75 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,08 (дд, J=4,08, 1,65 Гц, 1 H), 11,01 (шир. с, 1 H).

Приклад 42

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фталазин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 102



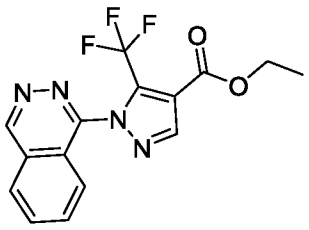
A. 1-Гідразинілфталазин, 42a



, 42a

Суміш 1-хлорфталазину (350 мг, 2,13 ммоль) у гідразині (5,32 г, 106,3 ммоль) перемішували при 80 °C протягом 4 год. Суміш екстрагували дихлорметаном (50 мл × 2). Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 0:100) з отриманням неочищеної сполуки 42a в вигляді твердої речовини жовтого кольору (0,25 г, 73,3 %).

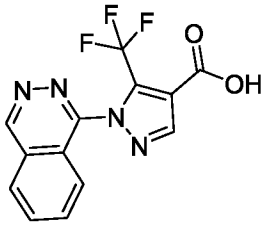
B. Етил 1-(фталазин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 42b



, 42b

Розчин, що складався з 1-гідразинілфталазину, 42a (250 мг, 1,56 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (750 мг, 3,12 ммоль) в етанолі (5 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням неочищеної сполуки 42b у вигляді твердої речовини жовтого кольору (160 мг, 27,4 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 336,9.

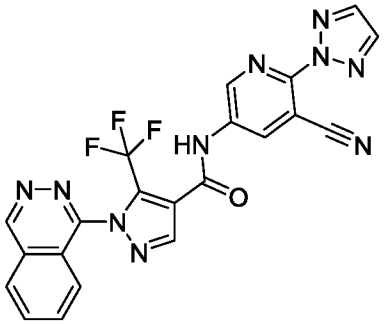
C. 1-(Фталазин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 42c



, 42c

Суміш етил 1-(фталазин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 42b (160 мг, 0,43 ммоль) у концентрованій HCl (3,5 мл) перемішували при 110 °C протягом 5 год. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 42c у вигляді твердої речовини жовтого кольору (140 мг, 100 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 308,9.

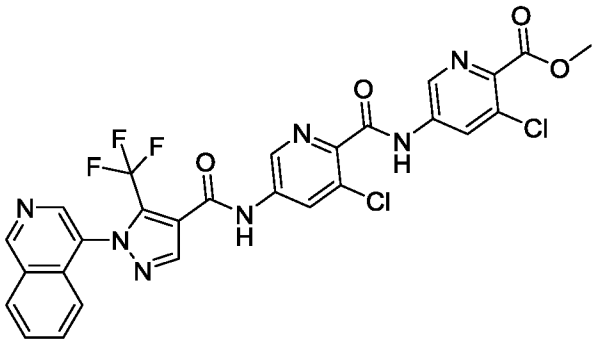
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фталазин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 102



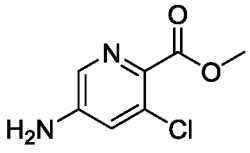
Фосфорилтрихлорид (218,2 мг, 1,42 ммоль) додавали до суміші 1-(фталазин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 42c (130 мг, 0,36 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (79,5 мг, 0,43 ммоль), піридину (170 мг, 2,14 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали воду (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Органічну частину концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (65 %/35 % до 35 %/65 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 102 у вигляді твердої речовини білого кольору (15 мг, 9 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 477,0; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,81 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,14–8,25 (м, 2 H), 8,44 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 8,73 (с, 1 H), 8,89 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,12 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,98 (с, 1 H), 11,45 (с, 1 H).

Приклад 43

Метил 3-хлор-5-(3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамідо)піколінат; сполука 44



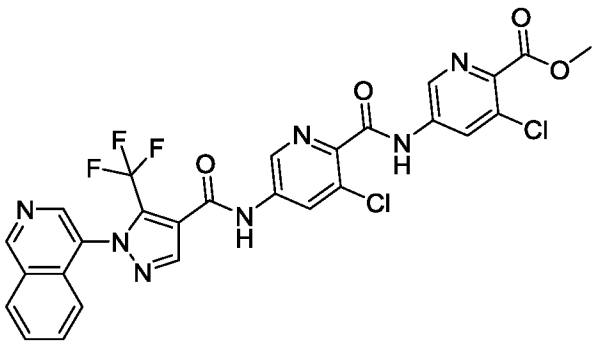
A. Метил 5-аміно-3-хлорпіколінат, 43a



, 43a

Суміш 6-бром-5-хлорпіридин-3-аміну (500 мг, 2,41 ммоль), 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцену (134 мг, 0,24 ммоль) й триетиламіну (732 мг, 7,23 ммоль) в MeOH (3 мл) і толуолі (15 мл) нагрівали при 70 °C в атмосфері CO (35 фунтів/кв. дюйм) з дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладієм(II) дихлорметановий аддукт (каталізатор, 197 мг, 0,24 ммоль), і суміш перемішували протягом ночі. Після поглинання CO (1 екв.) каталізатор видаляли фільтрацією, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50) з отриманням сполуки 43a в вигляді твердої речовини червоного кольору (300 мг, 67 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 3,96 (с, 3 H), 4,14–4,24 (м, 2 H), 7,03 (д, J=2,26 Гц, 1 H), 8,03 (д, J=2,51 Гц, 1 H).

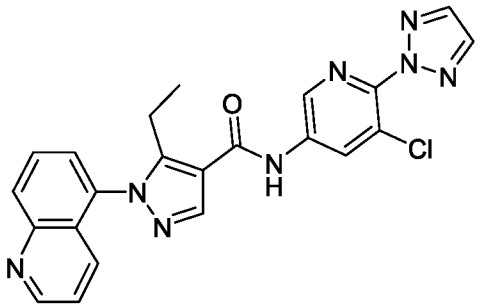
B. Метил 3-хлор-5-(3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамідо)піколінат; сполука 44



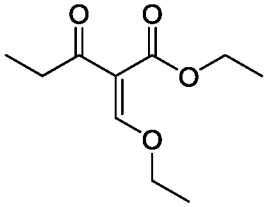
Фосфорилтрихлорид (29,8 мг, 0,32 ммоль) по краплям додавали до розчину 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 4c (50 мг, 0,16 ммоль), метил 5-аміно-3-хлорпіколінату, 43a (38,8 мг, 0,21 ммоль) і піридину (64,7 мг, 0,80 ммоль) у дихлорметані (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали воду (5 мл). Водну частину екстрагували дихлорметаном (5 мл × 3). Відокремлені органічні екстракти сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (55 %/45 % до 25 %/75 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 44 у вигляді твердої речовини білого кольору (22 мг, 21 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 629,8; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,90 (с, 3 H), 7,30 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,84–8,00 (м, 2 H), 8,39 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,58 (дд, J=10,69, 1,87 Гц, 2 H), 8,68 (с, 1 H), 8,81 (с, 1 H), 9,01 (дд, J=10,03, 1,87 Гц, 2 H), 9,64 (с, 1 H), 11,36 (д, J=19,40 Гц, 2 H).

Приклад 44

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 17



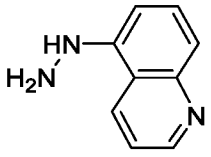
A. 3-(Етоксиметилен)-1-метоксигексан-2,4-діон, 44a



, 44a

Розчин, що складався з етил-3-оксопентаноату (1,0 г, 6,9 ммоль), триетоксиметану (3,1 г, 21 ммоль) й оцтового ангідриду (20 мл), перемішували при 135 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Отриману суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 44a (1,8 г, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,69–7,54 (м, 1H), 4,33–4,15 (м, 4H), 2,70 (дд, J=7,6, 13,2 Гц, 2H), 1,41–1,26 (м, 6H), 1,13–1,05 (м, 3H).

B. 5-Гідразинілхінолін, 44b

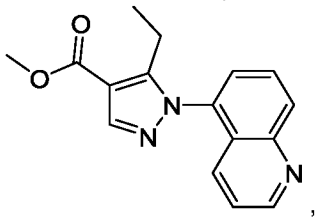


, 44b

Розчин, що складався з 5-амінохіноліну (1,0 г, 6,9 ммоль) й концентрованої хлористоводневої кислоти (5 мл), перемішували при 0 °C (лід/вода) протягом 10 хв. Розчин, що

складався з нітриту натрію (0,57 г, 8,3 ммоль) і води (0,5 мл), додавали до холодної реакційної суміші протягом 10 хв і перемішували при 0 °C (лід/вода) протягом 1 год. L-аскорбінову кислоту (1,3 г, 7,3 ммоль) додавали до реакційної суміші протягом 10 хв. Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 50 хв. Потім реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом 20 хв і додавали воду (4 мл). Суспензію знову охолоджували до 0 °C (лід/вода) і перемішували протягом 2 год. Тверду речовину збирали фільтрацією й промивали метанолом з отриманням сполуки 44b (870 мг, 79 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 10,01 (шир. с, 1H), 9,28–9,13 (м, 2H), 8,06–7,86 (м, 3H), 7,33–7,20 (м, 1H).

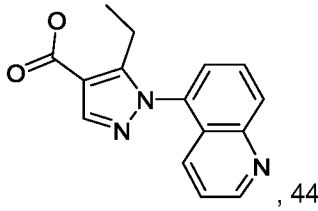
C. Етил 5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 44c



, 44c

Розчин, що складався з 3-(етоксиметилен)-1-метоксигексан-2,4-діону, 44a (755 мг, 3,77 ммоль), 5-гідразинілхіноліну, 44b (500 мг, 3,14 ммоль) й етанолу (15 мл), перемішували при 80 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (дихлорметан:метанол = 10:1) з отриманням сполуки 44c (700 мг, 75 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Тверду речовину очищали ВЕРХ з оберненою фазою (95 % води, що містить 0,038 % TFA (розчинник A) і 5 % ацетонітрилу, що містить 0,02 % TFA (розчинник B), з подальшим градієнтом до 5 % розчинника A й 95 % розчинника B). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 9,17–9,11 (м, 1H), 8,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,06 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83–7,78 (м, 1H), 7,77–7,71 (м, 1H), 4,30 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,78–2,68 (м, 2H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,92 (т, J=7,6 Гц, 3H).

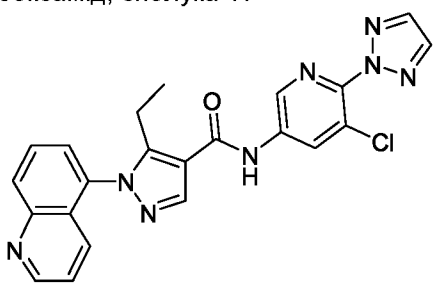
D. 5-Етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 44d



, 44d

Розчин, що складався з гідрату гідроксиду літію (298 мг, 7,11 ммоль) і води (5 мл), додавали до розчину, що складався з етил 5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 44c (700 мг, 2,37 ммоль) й етанолу (10 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який виливали в воду (3 мл) і підкислювали 3N HCl до pH 5. Осад видаляли фільтрацією, осад на фільтрі промивали водою (3 мл) і потім сушили в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 44d (400 мг, 63 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. РХМС (IEP): R_T=0,54 хв, розрахована маса для $C_{15}H_{13}N_3O_2$ 267,10; отримане m/z 268,0 $[M+H]^+$. Очищення ВЕРХ з оберненою фазою (95 % води, що містить 0,038 % TFA (розчинник A) і 5 % ацетонітрилу, що містить 0,02 % TFA (розчинник B), з подальшим градієнтом до 5 % розчинника A й 95 % розчинника B) давало сполуку 44d. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 12,55 (шир. с, 1H), 9,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,97–7,91 (м, 1H), 7,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,63–7,53 (м, 2H), 2,77–2,65 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,6 Гц, 3H).

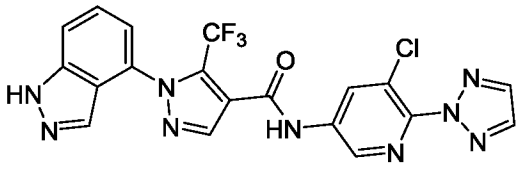
E. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 17



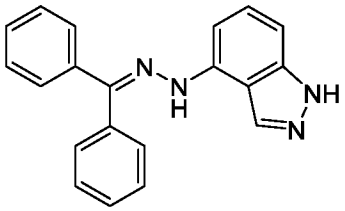
$POCl_3$ (172 мг, 1,12 ммоль) по краплям додавали до розчину, що складався з 5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 44d (250 мг, 0,935 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (201 мг, 1,03 ммоль) і піридину (5 мл), при 0 °C. Отриману суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. До отриманої суміші додавали насич. водний $NaHCO_3$ (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (15 мл × 3). Органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту. Неочищений матеріал очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 40 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH3) з отриманням сполуки 17 (100 мг). Сполуку 17 додатково очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і вода з 10 мМ NH_4HCO_3) з утворенням чистої сполуки 17, яку суспендували в воді (10 мл), заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 17 (56,50 мг, 13 %). РХМС (IEP): R_T=4,51 хв, розрахована маса для $C_{22}H_{17}ClN_8O$ 444,12; отримане m/z 445,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,02 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,89–7,83 (м, 1H), 7,65–7,57 (м, 2H), 7,46 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 2,88 (шир. с, 2H), 1,07 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Приклад 45

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-індазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 68



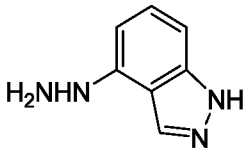
A. 4-(2-(Дифенілметилен)гідразиніл)-1H-індазол, 45a



, 45a

Суміш, що складалася з 4-бром-1H-індазолу (1,50 г, 0,760 ммоль), (дифенілметилен)гідразину (1,49 г, 7,61 ммоль), t-BuONa (2,19 г, 22,8 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (697 мг, 0,760 ммоль), Xantphos (440 мг, 0,760 ммоль) й 1,4-діоксану (20 мл) перемішували при 110 °C протягом 24 год. в атмосфері N_2. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням залишку, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 1:2) з отриманням сполуки 45a (1 г, 42 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 10,37 (шир. с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,67–7,56 (м, 5H), 7,42–7,33 (м, 5H), 7,25–7,21 (м, 1H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,54 (д, J=7,6 Гц, 1H).

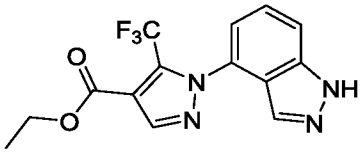
B. 4-Гідразиніл-1H-індазол, 45b



, 45b

Суміш, що складалася з 4-(2-(дифенілметилен)гідразиніл)-1H-індазолу, 45a (800 мг, 2,56 ммоль), конц. HCl (10 мл) й етанолу (5 мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Етанол видаляли в умовах зниженого тиску й водну фазу екстрагували етилацетатом (20 мл × 2). Екстракти концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 45b (450 мг, 95 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 10,50 (шир. с, 3H), 8,17 (с, 1H), 7,28–7,20 (м, 1H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,55 (д, J=7,3 Гц, 1H).

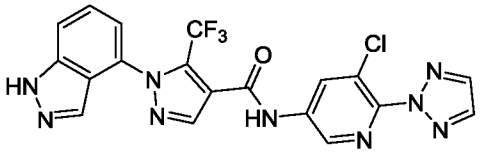
C. Етил 1-(1H-індазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 45c



, 45c

Суміш, що складалася з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, сполуки 1f (39,0 мг, 0,160 ммоль), 4-гідразиніл-1H-індазолу, 45b (30,0 мг, 0,160 ммоль), триетиламіну (18,0 мг, 0,180 ммоль) й етанолу (3 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням залишку, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 2:1) з отриманням неочищеної сполуки 45c (550 мг). Постхроматографічний продукт (550 мг) додатково очищали препаративною ВЕРХ (від 32 % до 62 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_3) з утворенням сполуки 45c, яку суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 45c (260 мг, 33 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 11,01 (шир. с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50–7,46 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,42 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

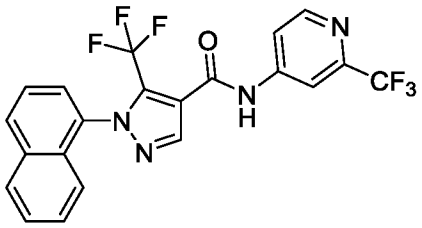
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-індазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 68



Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (79,6 мг, 0,410 ммоль) і THF (1 мл), додавали по краплях до розчину трет-BuOK (1,02 мл, 1,02 ммоль, 1 М у THF) при 0 °C. Потім по краплях додавали розчин, що складався з етил 1-(1H-індазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 45c (20,0 мг, 0,0600 ммоль) і THF (1 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 16 год., потім гасили водою й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням залишку, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 26 % до 56 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 68. Продукт суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 68 (70 мг, 44 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 13,63 (шир. с, 1H), 11,29 (шир. с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60–7,51 (м, 1H), 7,32 (д, J=7,6 Гц, 1H).

Приклад 46

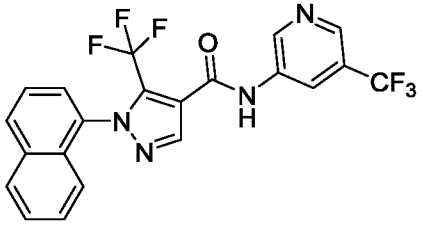
1-(Нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 3



$POCl_3$ (90,1 мг, 0,588 ммоль) по краплям додавали до розчину, що складався з 1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 2b (150 мг, 0,490 ммоль), 2-(трифторметил)піридин-4-аміну (87,3 мг, 0,539 ммоль) і піридину (3 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Отриману суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією з використанням колонки Kromasil 150 × 25 мм × 10 мкм (від 55 % до 55 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 3. Продукт суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували з отриманням сполуки 3 (76,90 мг, 35 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,28 (шир. с, 1H), 8,72 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,25 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,83–7,76 (м, 1H), 7,75–7,60 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 47

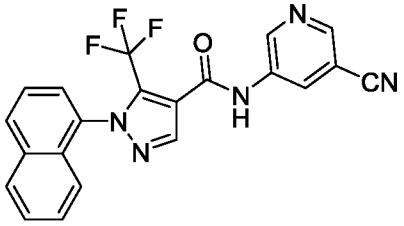
1-(Нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 4



$POCl_3$ (120 мг, 0,784 ммоль) по краплям додавали до розчину, що складався з 1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 2b (200 мг, 0,653 ммоль), 5-(трифторметил)піридин-3-аміну (116 мг, 0,718 ммоль) і піридину (3 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Отриману суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 54 % до 84 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 4. Продукт суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 4 (81,70 мг, 28 %). РХМС (IEP): R_T=4,32 хв, розрахована маса для $C_{21}H_{12}F_6N_4O$ 450,337; отримане m/z 451,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,15 (шир. с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83–7,77 (м, 1H), 7,75–7,61 (м, 3H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 48

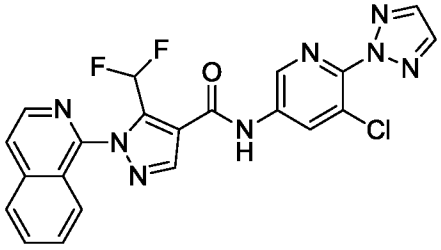
N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 5



$POCl_3$ (22,9 мг, 0,149 ммоль) по краплям додавали до розчину, що складався з 1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 48b (200 мг, 0,653 ммоль), 5-амінонікотинонітрилу (85,6 мг, 0,718 ммоль) і піридину (5 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Отриману суміш промивали водою (20 мл), екстрагували етилацетатом (10 мл × 3), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 46 % до 76 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням сполуки 5 (74,90 мг, 28 %). РХМС (IEP): R_T=5,12 хв, розрахована маса для $C_{21}H_{12}F_3N_5O$ 407,348; отримане m/z 408,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,15 (с, 1H), 9,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,65 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17–8,12 (м, 1H), 7,81–7,76 (м, 1H), 7,75–7,61 (м, 3H), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1H).

Приклад 49

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(дифторметил)-1-(ізохінолін-1-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 56

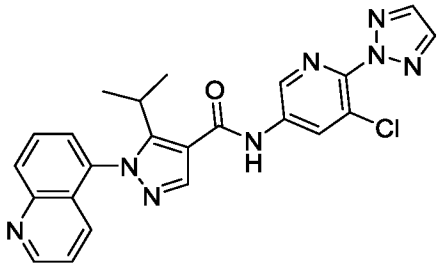


У флакон місткістю 4 мл з мішалкою завантажували 1-гідразинілізохінолін, 10a (44,9 мг, 0,282 ммоль), THF (0,56 мл, 0,5 М, 0,28 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4-дифтор-3-оксобутаноат/THF (0,56 мл, 0,5 М, 0,28 ммоль), й отриманий бурштиновий гомогенний розчин перемішували при кімнатній температурі (закритим) протягом 10 хв з наступним перемішуванням при 70 °C протягом 1 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й обробляли сульфатом кальцію (184 мг, 1,352 ммоль), і перемішували (закритою) протягом 10 хв. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, обробляли 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміном, 1j (55,7 мг, 0,284 ммоль) та 1,01 М KOtBu/THF

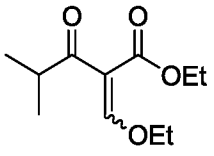
(0,42 мл, 0,424 ммоль) й отриману темну реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш розподіляли між 5 М NH_4Cl (1 мл) й етилацетатом (1 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням прозорої червоної/бурштинової олії (119 мг). Цю олію очищали колонковою флеш-хроматографією на колонці Silicycle HP на 12 г (50–100 % EtOAc в гептані на 10 КО, потім ізократично) з утворенням неочищеної сполуки 56 (43 мг) у вигляді твердої речовини бежевого кольору. Її кристалізували з MeOH (1 мл), щоб після промивання кристалів MeOH (2 × 0,5 мл) отримати сполуку в вигляді порошку брудно-білого кольору (31,3 мг, 24 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,72–8,75 (м, 1H), 8,55–8,57 (м, 1H), 8,51 (д, J=5,56 Гц, 1H), 8,39–8,44 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,97–8,02 (м, 2H), 7,96 (с, 2H), 7,88–7,91 (м, 1H), 7,80–7,87 (м, 1H), 7,67–7,73 (м, 1H), 7,40 (т, J=53,1 Гц, 1H); МС m/e 467,1 (M+H).

Приклад 50

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ізопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 26



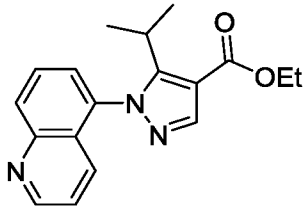
A. Етил 2-(етоксиметилен)-4-метил-3-оксопентаноат, 50a



, 50a

Розчин, що складався з етил 4-метил-3-оксопентаноату (500 мг, 3,16 ммоль), триетоксиметану (1,41 мг, 9,48 ммоль) й Ac_2O (5 мл), перемішували при 130 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 50a (550 мг, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

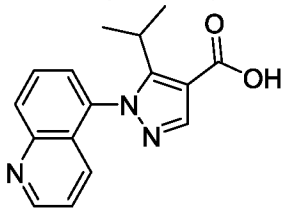
B. Етил 5-ізопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 50b



, 50b

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4-метил-3-оксопентаноату, 50a (550 мг, 2,57 ммоль), 5-гідразинілхіноліну, 13a (408 мг, 2,57 ммоль) й етанолу (5 мл), перемішували при 80 °C протягом 16 год., потім охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (дихлорметан:метанол = від 100:0 до 90:10) з отриманням сполуки 50b (450 мг, 57 %). РХМС (IEP): R_T=0,75 хв, розрахована маса для $C_{18}H_{19}N_3O_2$ 309,362; отримане m/z 310,0 $[M+H]^+$. Сполуку додатково очищали ВЕРХ з оберненою фазою (95 % води, що містить 0,038 % TFA (розчинник A) й 5 % ацетонітрилу, що містить 0,02 % TFA (розчинник B), з подальшим градієнтом до 5 % розчинника A й 95 % розчинника B).

C. 5-Ізопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 50c

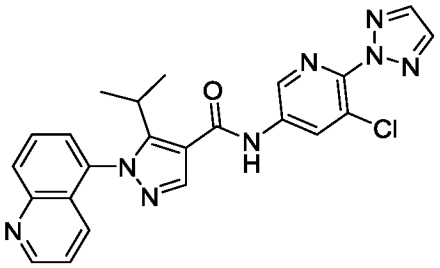


, 50c

Розчин, що складався з етил 5-ізопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 50b (450

мг, 1,46 ммоль), LiOH (183 мг, 4,36 ммоль) і води: EtOH (6 мл, 1:2) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчин нейтралізували до pH 7 за допомогою 4 M водн. HCl, а тверду речовину збирали фільтруванням з отриманням сполуки 50c (280 мг, неочищена речовина), яку використовували на наступній стадії без очищення. РХМС (IEP): R_T=0,62 хв, розрахована маса для $C_{16}H_{15}N_3O_2$ 281,309; отримане m/z 282,0 $[M+H]^+$.

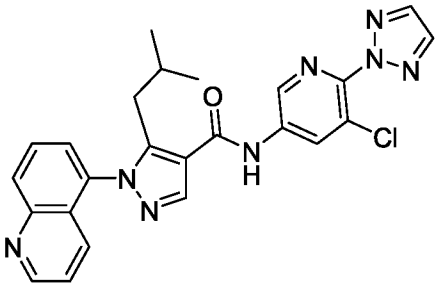
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ізопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 26



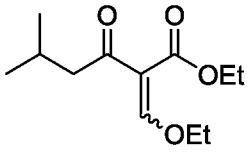
$POCl_3$ (183 мг, 1,19 ммоль) по краплям додавали до розчину, що складався з 5-ізопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 50c (280 мг, 0,995 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (389 мг, 1,99 ммоль) і піридину (5 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Отриману суміш виливали в насич. водний $NaHCO_3$ (10 мл), екстрагували етилацетатом (10 мл × 3), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (40 % до 70 % (об./об.) ACN і H_2O з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 26. Сполуку 26 суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 26 (48,60 мг, 10 %). РХМС (IEP): R_T=4,79 хв, розрахована маса для $C_{23}H_{19}ClN_8O$ 458,903; отримане m/z 459,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 10,70 (с, 1H), 9,04 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,91 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,99–7,95 (м, 1H), 7,83–7,82 (м, 1H), 7,64 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,10–3,00 (м, 1H), 1,28–1,13 (м, 6H).

Приклад 51

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ізобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 16



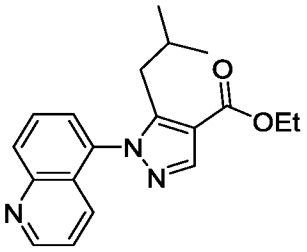
A. Етил 2-(етоксиметилен)-5-метил-3-оксогексаноат, 51a



, 51a

Розчин, що складався з етил 5-метил-3-оксогексаноату (500 мг, 2,90 ммоль), триетоксиметану (1,29 мг, 8,71 ммоль) й Ac_2O (5 мл), перемішували при 130 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 51a (580 мг, 88 %), яку використовували на наступній стадії без очищення.

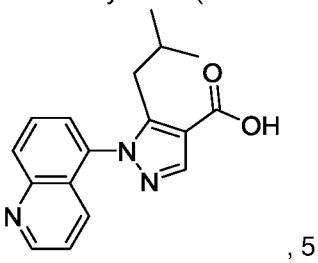
B. Етил 5-ізобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 51b



, 51b

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-5-метил-3-оксогексаноату, 51a (430 мг, 1,89 ммоль), 5-гідразінілхіноліну, 13a (300 мг, 1,89 ммоль) й етанолу (10 мл), нагрівали зі зворотним холодильником при 80 °C протягом 16 год., потім охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки 51b, яку очищали за допомогою FCC (дихлорметан:метанол = від 100:0 до 95:5) з отриманням сполуки 51b (330 мг, 54 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 9,22–9,15 (м, 1H), 8,49–8,41 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14–8,06 (м, 1H), 7,97 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,85–7,77 (м, 1H), 4,29 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,74 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,61–1,48 (м, 1H), 1,31 (т, J=6,8 Гц, 3H), 0,70–0,50 (м, 6H).

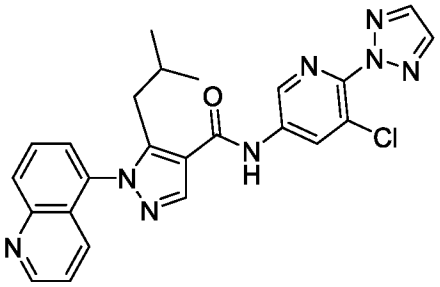
C. 5-Ізобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 51c



, 51c

Розчин, що складався з етил 5-ізобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 51b (200 мг, 0,618 ммоль), LiOH (77,9 мг, 1,86 ммоль) і води: EtOH (6 мл, 1:2), перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш нейтралізували до pH 7 за допомогою 4 N водн. HCl, екстрагували етилацетатом (10 мл × 3), сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки 51c (160 мг), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

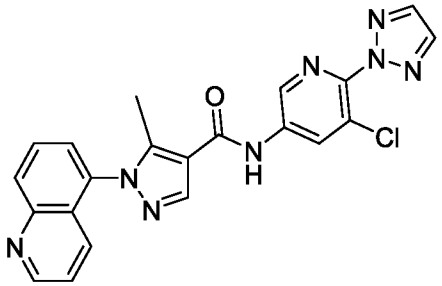
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ізобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 16



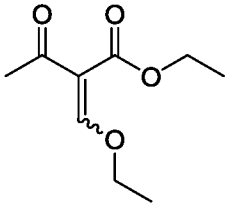
$POCl_3$ (74,8 мг, 0,488 ммоль) по краплям додавали до розчину, що складався з 5-ізобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 51c (140 мг, 0,474 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (87,4 мг, 0,447 ммоль) і піридину (5 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Отриману суміш промивали водою (20 мл), екстрагували етилацетатом (10 мл × 3), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 40 % до 70 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 16. Сполуку 16 суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з утворенням сполуки 16 (24,30 мг, 11 %). РХМС (IEP): R_T=3,66 хв, розрахована маса для $C_{24}H_{21}ClN_8O$ 472,93; отримане m/z 473,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 10,63 (шир. с, 1H), 9,05–9,02 (м, 1H), 8,91–8,89 (м, 1H), 8,72–8,71 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,30–8,26 (м, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,99–7,93 (м, 1H), 7,85–7,81 (м, 1H), 7,69–7,61 (м, 2H), 2,85–2,78 (м, 2H), 1,66–1,57 (м, 1H), 0,62 (д, J=6,0 Гц, 6H).

Приклад 52

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 39



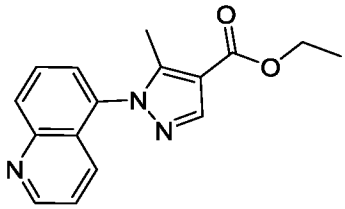
A. Етил 2-(етоксиметилен)-3-оксобутаноат, 52a



, 52a

Розчин, що складався з етил-3-оксобутаноату (10,0 г, 76,8 ммоль), триетилортоформіату (38,3 г, 230 ммоль) й оцтового ангідриду (100 мл), перемішували при 135 °C протягом 18 год. Суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням сполуки 52a (21 г, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,64, 7,61 (с, 1H), 4,30–4,18 (м, 4H), 2,32, 3,38 (с, 3H), 1,40–1,27 (м, 6H).

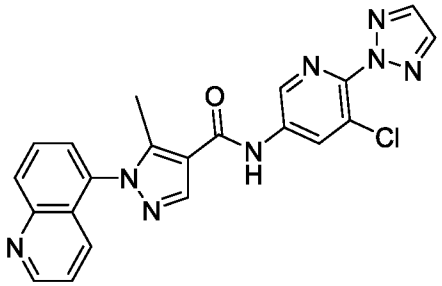
B. Етил 5-метил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 52b



, 52b

Суміш, що складалася з етил 2-(етоксиметилен)-3-оксобутаноату, 52a (1,50 г, 8,06 ммоль), 5-гідразинілхіноліну, 13a (1,28 г, 8,06 ммоль), триетиламіну (0,89 г, 8,86 ммоль) й етанолу (15 мл), перемішували при 80 °C протягом 16 год. Суміш концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного залишку, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 2:1 до 1:2) з отриманням сполуки 52b (520 мг, 23 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,02–8,97 (м, 1H), 8,32–8,27 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,83 (дд, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=1,2, 7,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,40–4,34 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,43–1,39 (м, 3H).

C. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)рімети-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 39

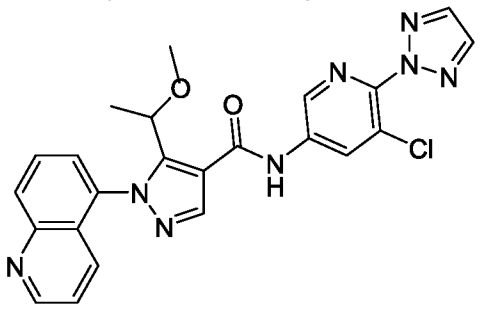


Розчин, що складався 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (194 мг, 0,990 ммоль) і THF (2 мл), по краплях додавали до розчину трет-BuOK (3,3 мл, 3,3 ммоль, 1 М у THF) при 0 °C. По краплях додавали розчин, що складався з етил 5-метил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 52b (186 мг, 0,660 ммоль) і THF (2 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 16 год., потім гасили водою й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки 39, яку очищали хроматографією з оберненою фазою (від 33 % до 43 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 39. Продукт

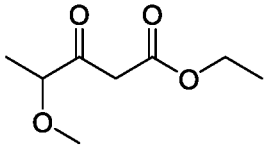
суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 39 (61,3 мг, 22 %). РХМС (IEP): R_T=4,16 хв, розрахована маса для $C_{21}H_{15}ClN_8O$ 430,850; отримане m/z 431,0 $(M+H)^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,02 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,89–7,83 (м, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H).

Приклад 53

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(1-метоксиетил)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 35



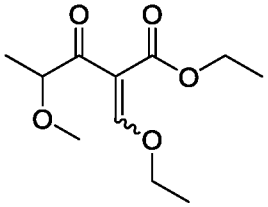
A. Етил 4-метокси-3-оксопентаноат, 53a



, 53a

Біс(1H-імідазол-1-іл)метанон (8,57 г, 52,8 ммоль) додавали до розчину, що складався з 2-метоксипропанової кислоти (5,00 г, 48,0 ммоль) і THF (100 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. В окремій колбі ізопропілмагнійхлорид (110 мл, 144 ммоль, 1,3 M у THF) по краплях додавали до розчину, що складався з 3-етокси-3-оксопропанової кислоти (9,52 г, 72,0 ммоль) і THF (90 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Цей розчин по краплях додавали до розчину ацилімідазолу при 0 °C й отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водною лимонною кислотою (25 мл, 10 мас. %) й екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали насич. водним $NaHCO_3$, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням залишку, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 10:1) з отриманням сполуки 53a (3,6 г, 43 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 4,21–4,19 (м, 2H), 3,86–3,79 (м, 1H), 3,39–3,38 (м, 3H), 3,36 (с, 2H), 1,29–1,26 (м, 6H).

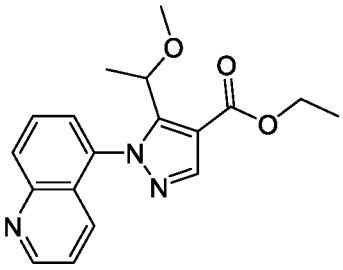
B. Етил 2-(етоксиметилен)-4-метокси-3-оксопентаноат, 53b



, 53b

Розчин, що складався з етил 4-метокси-3-оксопентаноату, 53a (3,60 г, 20,6 ммоль), триетилортоформіату (9,19 г, 1,72 ммоль) й оцтового ангідриду (30 мл), перемішували при 135 °C протягом 18 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням сполуки 53b (5,4 г), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 7,70 (с, 0,5H), 7,58 (с, 0,5H), 4,30–4,21 (м, 4H), 3,60 (к, J=7,2 Гц, 1H), 3,35, 3,32 (с, 3H), 1,38–1,29 (м, 9H).

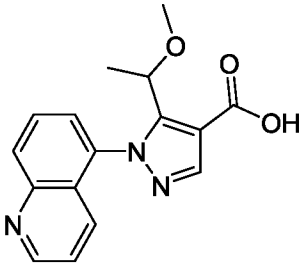
C. Етил 5-(1-метоксиетил)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 53c



, 53c

Суміш, що складалася з етил 2-(етоксиметилен)-4-метокси-3-оксопентаноату, 53b (600 мг, 2,61 ммоль), 5-гідразинілхіноліну, 13a (414 мг, 2,61 ммоль), триетиламіну (290 мг, 2,87 ммоль) й етанолу (12 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням залишку, який очищали за допомогою FCC (дихлорметан:метанол = 10:1) з отриманням сполуки 53c (300 мг, 35 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,00–8,93 (м, 1H), 8,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,80 (дд, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,65 (шир. д, J=7,2 Гц, 1H), 7,62–7,56 (м, 1H), 7,41 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 5,29–5,14 (м, 1H), 4,44–4,32 (м, 2H), 3,33–2,91 (м, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,36–1,27 (м, 3H).

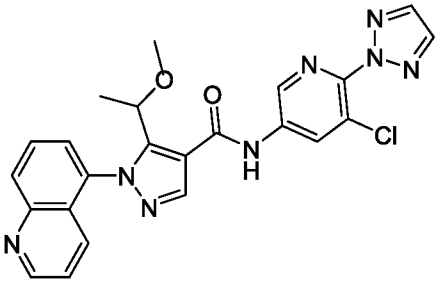
D. 5-(1-Метоксиетил)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 53d



, 53d

Суміш, що складалася з етил 5-(1-метоксиетил)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 53c (265 мг, 0,840 ммоль), водн. NaOH (2,44 мл, 2,44 ммоль, 1 М) й етанолу (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Суміш нейтралізували 1 М HCl й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 53d (120 мг, 50 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ч/млн 8,97 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (дд, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 5,36–5,24 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 1,37–1,29 (м, 3H).

E. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(1-метоксиетил)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 35

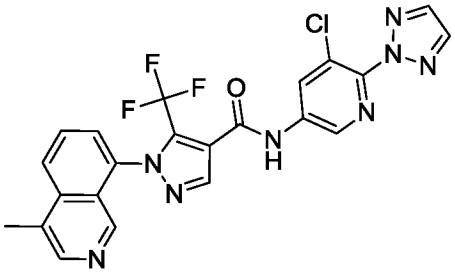


$POCl_3$ (0,1 мл) додавали до суміші, що складалася з 5-(1-метоксіоксиетил)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 53d (120 мг, 0,40 ммоль), 5 хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (78,95 мг, 0,40 ммоль) і піридину (3 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., а потім гасили водн. $NaHCO_3$. Суміш екстрагували етилацетатом (50 мл × 3), й об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням залишку, який очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (від 16 % до 46 % (об./об.) CH_3CN і вода з 0,05 % NH_4HCO_3) з отриманням чистої сполуки 35. Сполуку 35 суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 35 (29,1 мг, 15 %). РХМС (IEP): R_T=4,61 хв, розрахована маса для $C_{23}H_{19}ClN_8O_2$ 474,902; отримане m/z 475,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 10,72 (с, 0,5H), 10,68 (с, 0,5H), 9,08–9,01 (м, 1H), 8,79–8,78 (м, 1H), 8,50 (дд, J=2,0, 7,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,39 (с, 0,5H), 8,37 (с, 0,5H), 7,94 (с, 2H), 7,92–7,84 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 0,5H), 7,67 (д,

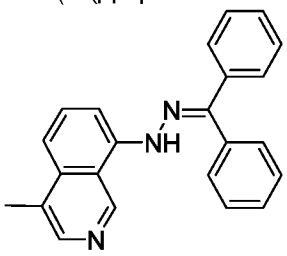
J=7,2 Гц, 0,5H), 7,55–7,46 (м, 2H), 4,41 (к, J=6,4 Гц, 0,5H), 4,30 (к, J=6,4 Гц, 0,6H), 3,54 (с, 1,4H), 3,25 (с, 1,7H), 1,68 (д, J=6,8 Гц, 1,6H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 1,4H).

Приклад 54

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-метилізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 33



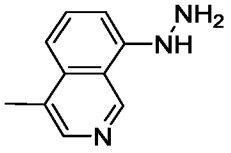
A. 8-(2-(Дифенілметилен)гідразиніл)-4-метилізохінолін, 54a



, 54a

Діацетат паладію (30,3 мг, 0,135 ммоль) і Binap (84,1 мг, 0,135 ммоль) додавали до розчину, що складався з 8-бром-4-метилізохіноліну (300 мг, 1,35 ммоль), (дифенілметилен)гідразину (265 мг, 1,35 ммоль), трет-бутоксиду натрію (389 мг, 4,05 ммоль) і 1,4-діоксану (5 мл). Суміш нагрівали за 100 °C протягом 16 год., після чого охолоджували до кімнатної температури. Отриману суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки 54a, яку очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням сполуки 54a (250 мг, 55 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 9,99 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,14–8,08 (м, 1H), 7,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70–7,63 (м, 4H), 7,59–7,55 (м, 2H), 7,54–7,50 (м, 2H), 7,44–7,42 (м, 3H), 2,67 (с, 3H).

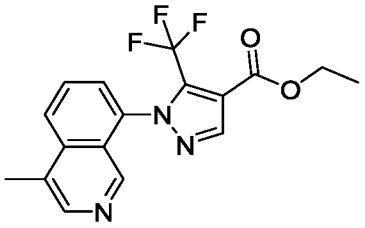
B. 8-Гідразиніл-4-метилізохінолін, 54b



, 54b

Розчин, що складався з 8-(2-(дифенілметилен)гідразиніл)-4-метилізохіноліну, 54a (250 мг, 0,741 ммоль), конц. HCl (4 мл) й EtOH (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску, розбавляли водою (10 мл) і промивали дихлорметаном (20 мл). Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки 54b (180 мг, неочищена речовина), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

C. Етил 1-(4-метилізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 54c

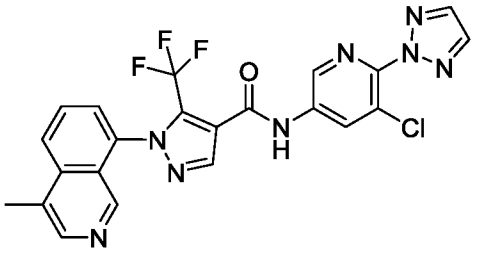


, 54c

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (150 мг, 0,650 ммоль), 8-гідразиніл-4-метилізохіноліну, 54b (160 мг, 0,650 ммоль), триетиламіну (132 мг, 1,30 ммоль) й етанолу (5 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год., потім охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 54c, яку очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 70:30) з утворенням сполуки 54c (110 мг, 48 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,54 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,96 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,82

(дд, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,42 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

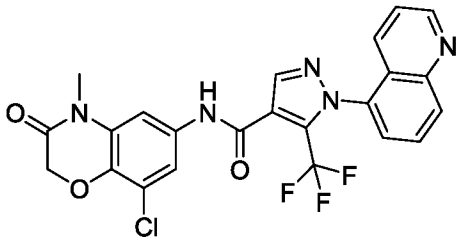
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-метилізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 33



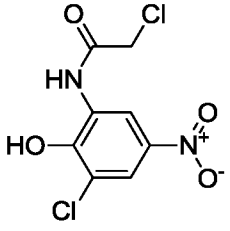
Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (56,0 мг, 0,286 ммоль) і THF (1 мл), додавали до трет-бутоксиду калію (0,8 мл, 0,8 ммоль, 1 M у THF) при 0 °C, потім додавали розчин, що складався з етил 1-(4-метилізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 54c (100 мг, 0,286 ммоль) і THF (1 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією з використанням колонки Phenomenex Gemini 150 × 25 мм × 5 мкм (від 45 % до 75 % (об./об.) ACN і вода з 0,05 % NH_3) з отриманням чистої сполуки 33. Продукт суспендували в воді (10 мл), суміш заморожували з використанням сухого льоду/ацетону й потім ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 33 (31,50 мг, 22 %). РХМС (IEP): R_T=4,46 хв, розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,848; отримане m/z 499,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,06–7,96 (м, 2H), 2,71 (с, 3H).

Приклад 55

N-(8-Хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 95



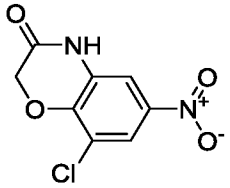
A. 2-Хлор-N-(3-хлор-2-гідрокси-5-нітрофеніл)ацетамід, 55a



, 55a

Хлорацетілхлорид (1,98 г, 17,5 ммоль) додавали до розчину 2-аміно-6-хлор-4-нітрофенолу (3,0 г, 15,9 ммоль), триетиламіну (3,2 г, 31,8 ммоль) у дихлорметані (30 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. До суміші додавали воду (50 мл) і дихлорметан (50 мл). Органічний шар розподіляли й промивали соляним розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 55a в вигляді олії жовтого кольору (4,0 г, 94,9 %), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

B. 8-Хлор-6-нітро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, 55b

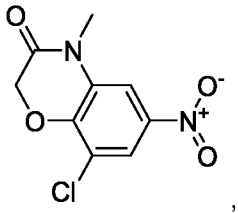


, 55b

Метоксид натрію (896,8 мг, 16,6 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-N-(3-хлор-2-гідрокси-5-

нітрофеніл)ацетаміду, 55a (4,0 г, 15,1 ммоль) в метанолі (40 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. До суміші додавали воду (150 мл) і дихлорметан (100 мл). Органічний шар розподіляли, промивали соляним розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 55b у вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 1:1) з отриманням сполуки 55b у вигляді твердої речовини жовтого кольору (2,5 г, 73 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 4,84 (с, 2 H), 7,72 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 7,98 (д, J=2,65 Гц, 1 H).

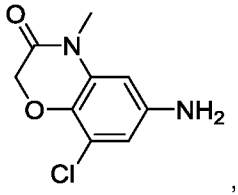
C. 8-Хлор-4-метил-6-нітро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, 55c



, 55c

Йодметан (931 мг, 6,56 ммоль) додавали до суміші 8-хлор-6-нітро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону, 55b (500 мг, 2,19 ммоль) і карбонату калію (1,51 г, 10,94 ммоль) у DMF (5 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 18 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 1:1) з отриманням сполуки 55c у вигляді твердої речовини білого кольору (0,3 г, 56,5 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 3,44 (с, 3 H), 4,85 (с, 2 H), 7,78 (д, J=2,51 Гц, 1 H), 8,04 (д, J=2,51 Гц, 1 H).

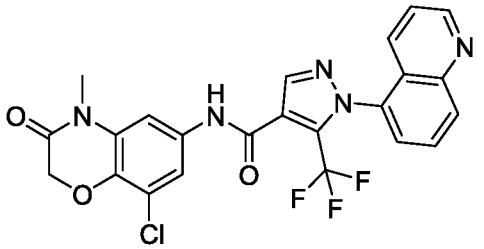
D. 6-Аміно-8-хлор-4-метил-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, 55d



, 55d

Цинк (804 мг, 12,37 ммоль) додавали до розчину 8-хлор-4-метил-6-нітро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону, 55c (300 мг, 1,24 ммоль) у водному NH_4Cl (2 мл) і метанолі (2 мл). Суміш перемішували при кт протягом 16 год. До суспензії додавали водний $NaHCO_3$ для доведення pH до 9–10, і суміш фільтрували через шар діатомової землі. Осад на фільтрі промивали дихлорметаном (30 мл × 3). Об'єднані фільтрати промивали соляним розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 55d у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 2:1 до петролейного ефіру/етилацетату = 0:1) з отриманням сполуки 55d у вигляді твердої речовини жовтого кольору (200 мг, 76,1 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 3,31 (с, 3 H), 4,61 (с, 2 H), 6,23 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=2,43 Гц, 1 H).

E. N-(8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 95

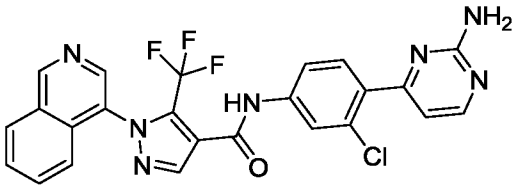


1-(Хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 3b (120 мг, 0,39 ммоль), 6-аміно-8-хлор-4-метил-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, 55d (100 мг, 0,47 ммоль) і HATU (223 мг, 0,59 ммоль) розчиняли в DIPEA (253 мг, 1,96 ммоль) і DMF (2 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Додавали насич. водний NH_4Cl (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 95 у вигляді неочищеної олії коричневого кольору. Неочищений продукт очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (70 %/30 % до 40 %/60 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням

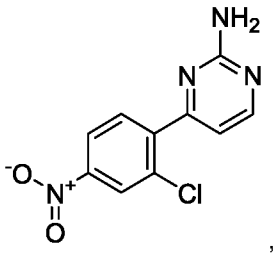
сполуки 95 у вигляді твердої речовини блідо-білого кольору (139 мг, 71 %). РХМС (IEP): m/z 501,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,27 (с, 3 H), 4,77 (с, 2 H), 7,47 (с, 1 H), 7,57–7,63 (м, 1 H), 7,64–7,70 (м, 2 H), 7,87–7,92 (м, 1 H), 7,93–7,99 (м, 1 H), 8,31 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 9,04 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 10,74 (с, 1 H).

Приклад 56

N-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-хлорфеніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 58



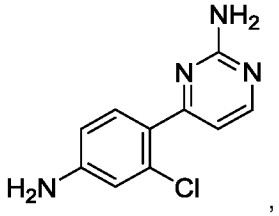
A. 4-(2-Хлор-4-нітрофеніл)піримідин-2-амін, 56a



, 56a

Суміш 2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (250 мг, 0,882 ммоль), 2-аміно-4-хлорпіримідину (126 мг 0,97 ммоль) і карбонату цезію (862 мг, 2,65 ммоль) у діоксані/воді (4:1) перемішували при кт. В атмосфері N_2 при кт додавали $Pd(PPh_3)_2Cl_2$. Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш фільтрували через шар діатомової землі й осад на фільтрі промивали етилацетатом (50 мл). Фільтрат промивали водою (10 мл). Органічний шар відокремлювали й концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100) з отриманням сполуки 56a в вигляді твердої речовини жовтого кольору (155 мг, 70 %). РХМС (IEP): m/z 250,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 5,17 (шир. с, 2 H), 6,99 (д, J=5,07 Гц, 1 H), 7,78 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=8,49, 2,09 Гц, 1 H), 8,36 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,43 (д, J=5,07 Гц, 1 H).

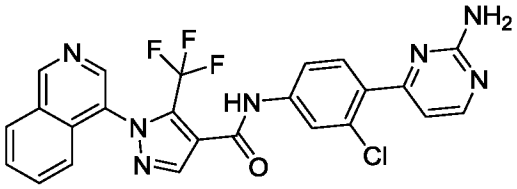
B. 4-(4-Аміно-2-хлорфеніл)піримідин-2-амін, 56b



, 56b

4-(2-Хлор-4-нітрофеніл)піримідин-2-амін, 56a (132 мг, 0,53 ммоль), Fe(0) (294 мг, 5,27 ммоль) і NH_4Cl (282 мг, 5,27 ммоль) додавали до суміші THF (5 мл) і води (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної сполуки 56b у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищену сполуку очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 50/50 до 0/100) з отриманням сполуки 56b у вигляді твердої речовини жовтого кольору (85 мг, 73 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 3,76–3,88 (м, 2 H), 4,98 (шир. с, 2 H), 6,57 (дд, J=8,27, 2,32 Гц, 1 H), 6,68 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 6,96 (д, J=5,07 Гц, 1 H), 7,41 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,22 (д, J=5,29 Гц, 1 H).

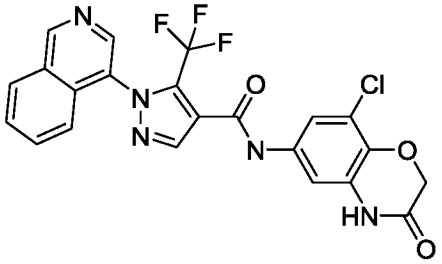
C. N-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-хлорфеніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 58



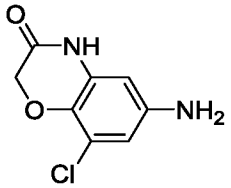
4-(4-Аміно-2-хлорфеніл)піримідин-2-амін, 56b (80 мг, 0,36 ммоль), 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 4c (111 мг, 0,36 ммоль) і HATU (207 мг, 0,54 ммоль) розчиняли в триетиламіні (234 мг, 1,81 ммоль) і DMF (2 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Додавали насич. водний NH_4Cl (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 58 у вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (82 %/18 % до 52 %/48 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 58 у вигляді твердої речовини блідо-білого кольору (20,1 мг, 11 %). РХМС (IEP): m/z 510,0 $(M+H)^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 7,46 (д, J=6,61 Гц, 1 H), 7,57 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,83–7,89 (м, 2 H), 8,02–8,07 (м, 1 H), 8,12–8,19 (м, 2 H), 8,39 (д, J=6,62 Гц, 1 H), 8,46 (с, 1 H), 8,55 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,91 (с, 1 H), 9,83 (с, 1 H).

Приклад 57

N-(8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 87



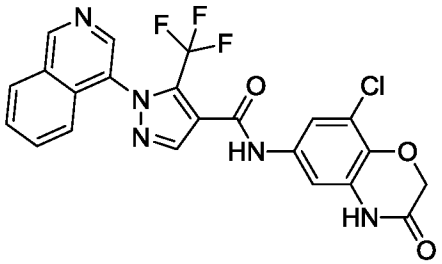
A. 6-Аміно-8-хлор-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, 57d



, 57a

Цинк (0) (426,5 мг, 6,56 ммоль) додавали до розчину 8-хлор-6-нітро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону, 55b (150 мг, 0,66 ммоль) у водному NH_4Cl (2 мл) і MeOH (2 мл). Суміш перемішували при кт протягом 16 год. До суспензії додавали водний $NaHCO_3$ для доведення pH до 9–10, і суміш фільтрували через шар діатомової землі. Осад на фільтрі промивали дихлорметаном (30 мл × 3). Об'єднані фільтрати промивали соляним розчином (100 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 57a в вигляді твердої речовини коричневого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 2:1 до петролейного етеру/етилацетату = 0:1) з отриманням сполуки 57a в вигляді твердої речовини жовтого кольору (90 мг, 69,1 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 3,57 (шир. с, 2 H), 4,61 (с, 2 H), 6,05 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 6,39 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 7,90–8,05 (м, 1 H).

B. N-(8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 87

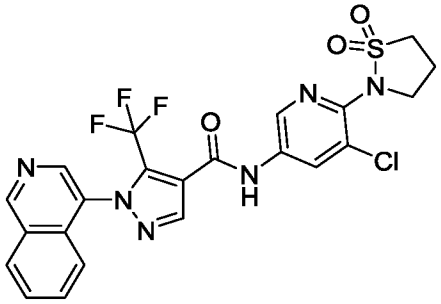


1-(Ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 4c (100 мг, 0,29 ммоль), 6-аміно-8-хлор-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он, 57a (57,1 мг, 0,29 ммоль), HATU (164,1 мг, 0,43 ммоль) і DIEA (185,9 мг, 1,44 ммоль) розчиняли в DMF (2 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Додавали насич. водний NH_4Cl (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки 87 у

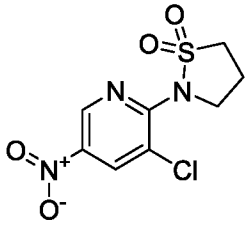
вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали ВЕРХ з оберненою фазою (A: вода (0,05 % HCl), B: MeCN; потім: A/B (95 %/5 % до 65 %/35 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 87 у вигляді твердої речовини блідо-білого кольору (54 мг, 38 %). РХМС (IEP): m/z 487,9 $(M+H)^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 4,68 (с, 2 H), 7,36 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 7,43 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,00–8,08 (м, 1 H), 8,11–8,19 (м, 1 H), 8,37 (с, 1 H), 8,54 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,90 (с, 1 H), 9,82 (с, 1 H).

Приклад 58

N-(5-хлор-6-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 42



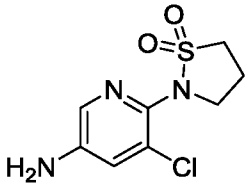
A. 2-(3-Хлор-5-нітропіридин-2-іл)ізотіазолідину 1,1-діоксид, 58a



, 58a

(1S, 2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діамін (46,1 мг, 0,30 ммоль) і йодид міді (56,3 мг, 0,30 ммоль) додавали до суміші 2,3-дихлор-5-нітропіридину (571 мг, 2,96 ммоль), 1,1-діоксид ізотіазолідину (430 мг, 3,55 ммоль) і карбонату калію (817,5 мг, 5,92 ммоль) у діоксані (6 мл) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Суміш фільтрували, а фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 50:50) з отриманням сполуки 58a в вигляді твердої речовини білого кольору (600 мг, 73 %).

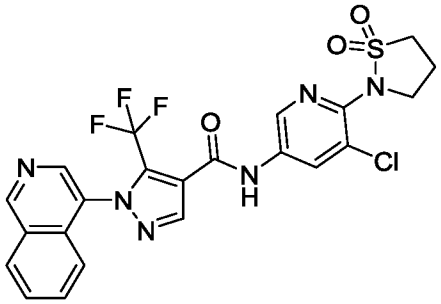
B. 2-(5-Аміно-3-хлорпіридин-2-іл)ізотіазолідин 1,1-діоксид, 58b



, 58b

2-(3-Хлор-5-нітропіридин-2-іл)ізотіазолідину 1,1-діоксид, 58a (600 мг, 2,12 ммоль), Fe(0) (967 мг, 17,29 ммоль) і NH_4Cl (925 мг, 17,29 ммоль) додавали до суміші THF (6 мл), MeOH (3 мл) і води (1,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної сполуки 58b у вигляді олії жовтого кольору (530 мг, 99 %).

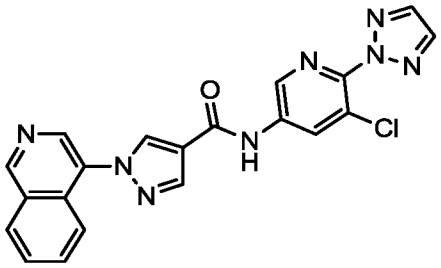
C. N-(5-хлор-6-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 42



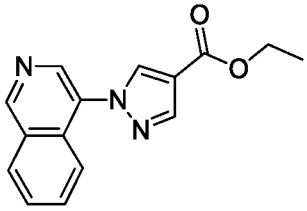
Фосфорилтрихлорід (0,052 мл, 0,57 ммоль) додавали до розчину 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 4c (60 мг, 0,19 ммоль), 2-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)ізотіазолідин-1,1-діоксиду, 58b (60,6 мг, 0,245 ммоль) і піридину (0,091 мл, 1,13 ммоль) у дихлорметані при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 2 год. Суміш виливали в воду (10 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Відокремлений органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали ВЕРХ з оберненою фазою (0,05 % гідроксиду амонію об./об.); B: MeCN; потім: A/B (65 %/35 % до 35 %/65 %). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 42 у вигляді твердої речовини білого кольору (35,6 мг, 35 %). РХМС (IEP): m/z 536,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 2,53–2,60 (м, 2 H), 3,19 (шир. т, J=7,50 Гц, 2 H), 4,05 (шир. т, J=6,84 Гц, 2 H), 7,29 (шир. д, J=7,94 Гц, 1 H), 7,73 (дт, J=13,40, 6,64 Гц, 2 H), 7,94 (шир. с, 1 H), 8,09 (шир. д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,19 (с, 1 H), 8,29 (шир. с, 1 H), 8,44 (шир. с, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 9,38 (с, 1 H).

Приклад 59

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 76



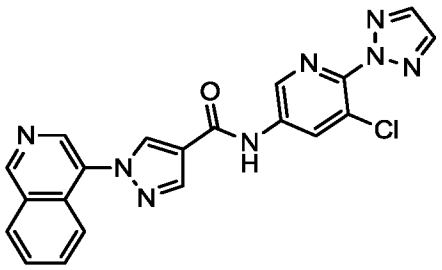
A. Етил 1-(ізохінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 59a



, 59a

Розчин, що складався з етил 2-форміл-3-оксопропаноату (90,5 мг, 0,628 ммоль), 4-гідразинілізохіноліну, 4a (100 мг, 0,628 ммоль) і 2-пропанолу (2 мл), перемішували при 80 °C протягом ночі перед охолодженням до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 80:20) з отриманням сполуки 59a (140 мг, 84 %). РХМС (IEP): R_T=0,70 хв, розрахована маса для $C_{15}H_{13}N_3O_2$ 267,283; отримане m/z 268,0 $[M+H]^+$.

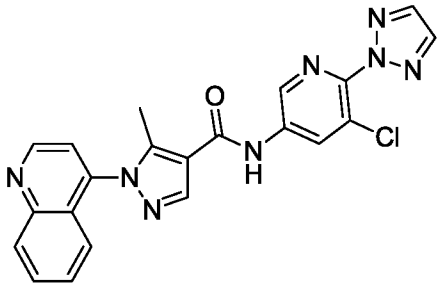
B. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 76



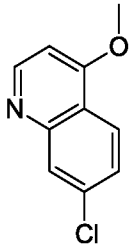
Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (87,8 мг, 0,449 ммоль) і THF (1 мл), додавали до 1 М трет-бутоксид калію в THF (1,35 мл, 1,35 ммоль) при 0 °C, потім додавали розчин, що складався з етил 1-(ізохінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 59a (120 мг, 0,449 ммоль) і THF (1 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 30 % до 60 % (об./об.) ACN і H_2O з 0,05 % NH_3). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 76 (69,3 мг, 36 %). РХМС (IEP): R_T=4,36 хв, розрахована маса для $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823; отримане m/z 416,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,74 (шир. с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98–7,92 (м, 2H), 7,89–7,84 (м, 1H).

Приклад 60

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 64



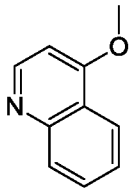
A. 7-Хлор-4-метоксихінолін, 60a



, 60a

4,7-Дихлорхінолін (6,00 г, 30,3 ммоль) додавали порціями до розчину, що складався з метоксиду натрію (1,80 г, 33,3 ммоль) і метанолу (60 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 80 °C протягом 12 год., потім гасили водою й екстрагували етилацетатом (200 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням залишку, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 2:1 до 1:2) з отриманням сполуки 60a (4,1 г, 70 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 8,73 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,71 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H).

B. 4-Метоксихінолін, 60b

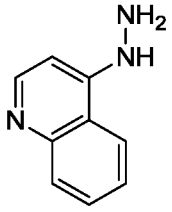


, 60b

Суміш, що складався з 7-хлор-4-метоксихіноліну, 60a (4,10 г, 21,1 ммоль), сухого Pd/C (400 мг, 10 мас. %, 0,377 ммоль) і метанолу (100 мл), перемішували при кімнатній температурі

протягом 16 год. в атмосфері H_2 (15 фунтів/кв. дюйм). Суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали метанолом (50 мл). Фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням залишку, який розчиняли в водному $NaHCO_3$ (80 мл) й екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 1:3) і додатково очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (від 10 % до 40 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 60b (1,1 г, 33 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,22–8,15 (м, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73–7,65 (м, 1H), 7,51–7,47 (м, 1H), 6,72 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H).

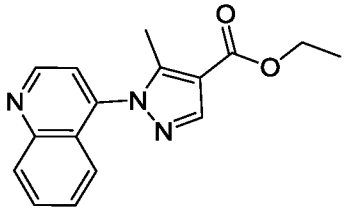
C. 4-Гідразинілхінолін, 60c



, 60c

Суміш, що складався з 4-метоксихіноліну, 60b (1,00 г, 6,28 ммоль), гідразин гідрату (10 мл, 85 мас. %) й етанолу (5 мл), нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 год. Потім етанол видаляли в умовах зниженого тиску й отриману водну суміш фільтрували з отриманням сполуки 60c (713 мг, 71 %), яку сушили в умовах зниженого тиску. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,37 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,37 (шир. с, 1H).

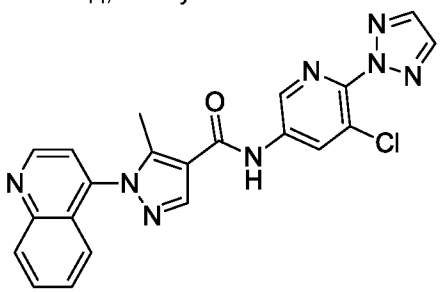
D. Етил 5-метил-1-(хінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 60d



, 60d

Суміш, що складалася з етил 2-(етоксиметилен)-3-оксобутаноату, 52a (418 мг, 2,25 ммоль), 4-гідразинілхіноліну, 60c (220 мг, 1,12 ммоль) й етанолу (8 мл), перемішували при 80 °C протягом 16 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням залишку, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 2:1) з отриманням сполуки 60d (320 мг, 51 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,08 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,83–7,79 (м, 1H), 7,61–7,57 (м, 1H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

E. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 64

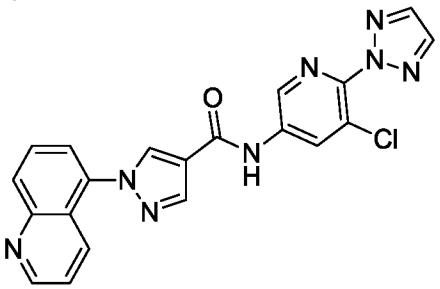


Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (229 мг, 1,17 ммоль) і THF (1 мл), по краплях додавали до розчину трет-BuOK (3,2 мл, 3,2 ммоль, 1 М у THF) при 0 °C. Потім по краплях додавали розчин, що складався з етил 5-метил-1-(хінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 60d (300 мг, 1,07 ммоль) і THF (1 мл). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 16 год., потім гасили водою й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням залишку, який очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і

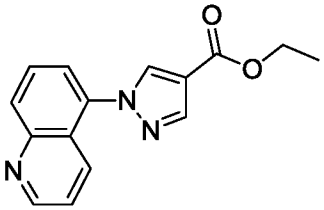
H_2O з 0,05 % NH_3). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 64 (153 мг, 33 %). РХМС (IEP): R_T=4,52 хв, розрахована маса для $C_{21}H_{15}ClN_8O$ 430,850; отримане m/z 431,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,66 (с, 1H), 9,14 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,93–7,89 (м, 1H), 7,78 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,73–7,69 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H).

Приклад 61

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 60



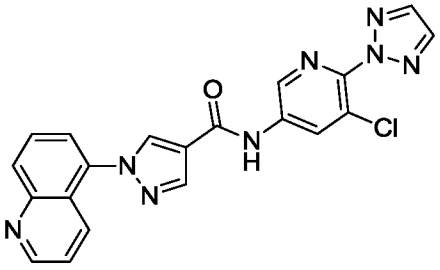
A. Етил 1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 61a



, 61a

Ацетат міді (II) (1,43 г, 7,88 ммоль) додавали до суміші, що складалася з етил-1H-піразол-4-карбоксилату (368 мг, 2,63 ммоль), хінолін-5-іл боронової кислоти (500 мг, 2,89 ммоль), молекулярного сита (4 A, 30 мг), піридину (624 мг, 7,88 ммоль), піридин 1-оксиду (750 мг, 7,88 ммоль) і DMF (10 мл). Реакційну суміш перемішували в атмосфері O_2 (1 атм, балон) при кімнатній температурі протягом 16 год. Суспензію фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (100 мл). Фільтрат промивали водою (100 мл × 2), сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 70:30) з утворенням сполуки 61a (160 мг, 23 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,00 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,32–8,22 (м, 4H), 7,82–7,78 (м, 1H), 7,62 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=4,4, 8,4 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H).

B. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 60

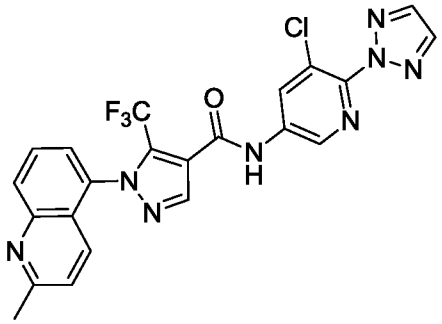


, сполука 60

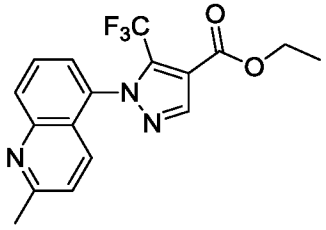
Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (102 мг, 0,524 ммоль) і THF (1 мл), додавали до 1 M трет-бутоксид калію в THF (1,57 мл, 1,57 ммоль) при 0 °C, потім додавали розчин, що складався з етил 1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 61a (140 мг, 0,524 ммоль) і THF (1 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 30 % до 60 % (об./об.) ACN і H_2O з 0,05 % NH_3). Чисті фракції концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням сполуки 60 (104,50 мг, 49 %). РХМС (IEP): R_T=4,01 хв, розрахована маса для $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823; отримане m/z 417,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,04 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33–8,28 (м, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98–7,92 (м, 1H), 7,89–7,85 (м, 1H), 7,68 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H).

Приклад 61

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 37



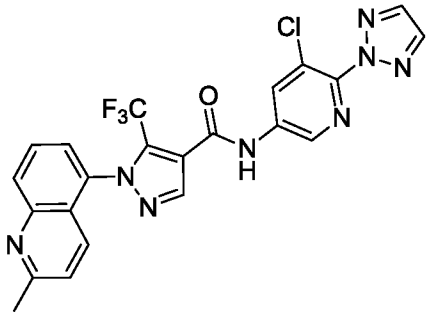
A. Етил 1-(2-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 61a



, 61a

Суміш 5-хлор-2-метилхіноліну (200 мг, 1,12 ммоль), гідразин гідрату (0,111 мл, 98 %, 2,25 ммоль), димеру паладію(II)(пі-цинаміл) хлориду (16 мг, 0,030 ммоль), N-[2-(ди-1-адамантілфосфіно)феніл]морфоліну (42 мг, 0,090 ммоль), трет-бутоксиду натрію (216 мг, 2,25 ммоль) і толуолу (11 мл, 0,1 M, 1,1 ммоль) барботували аргоном протягом 1 хв, герметизували й перемішували при 100 °C протягом 2,5 год., потім охолоджували до кімнатної температури й обробляли етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом (270 мг, 1,13 ммоль) в одній порції в атмосфері повітря. Реакційну суміш потім герметизували в атмосфері повітря й перемішували при 100 °C протягом 40 хв, потім при 90 °C протягом ще 20 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Суміш фільтрували й концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням олії жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 40: 60) з отриманням сполуки 61a (210 мг, 16 %). РХМС (IEP): R_T=0,75 хв, розрахована маса для $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ 349,3; отримане m/z 350,0 $[M+H]^+$.

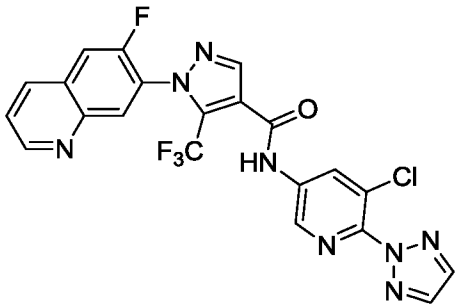
B. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 37



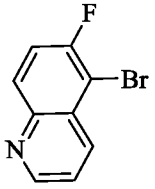
Етил 1-(2-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 61a (210 мг, 0,180 ммоль) у THF (1 мл) і 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 1j (117 мг, 0,601 ммоль) у THF (1 мл) додавали до суспензії трет-бутоксиду калію (101 мг, 0,902 ммоль) у THF (3 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год., потім концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням твердої речовини жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 42 % до 72 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) від 42 % до 72 % (об./об.) і ліофілізували з отриманням сполуки 37 (12,0 мг, 13 %). РХМС (IEP): R_T=4,34 хв, розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O$ 498,093; отримане m/z 499,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,30 (шир. с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 7,92 (дд, J=7,2, 8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,59–7,53 (м, 1H), 7,52–7,47 (м, 1H), 2,72 (с, 3H).

Приклад 62

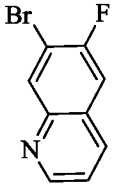
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-фторхінолін-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 67



A. 5-Бром-6-фторхінолін, 62a і 7-бром-6-фторхінолін, 62a-1



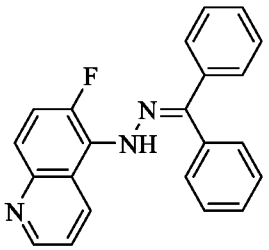
, 62a



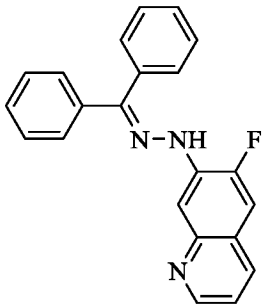
, 62a-1

Воду (11,38 мл) додавали до розчину, що складався з 3-бром-4-фтораніліну (10 г, 53 ммоль), 3-нітробензолсульфонату натрію (21 г, 95 ммоль) і пропан-1,2,3-триолу (14 г, 0,15 моль). Отриману суміш обережно обробляли концентрованою H_2SO_4 (21,1 мл) і потім нагрівали до 150 °C при перемішуванні протягом 2 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Отриману суміш обережно нейтралізували 5 N гідроксиду натрію, фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали дихлорметаном (50 мл). Отриману суміш екстрагували дихлорметаном (100 мл × 3) й об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 3:1) з отриманням сполук 62a й 62a-1 (9,5 г, 80 %). РХМС (IEP): R_T=0,64, 0,68 хв, розрахована маса для C_9H_5BrFN 224,96; отримане m/z 227,6 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,96–8,87 (м, 2H), 8,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,15–8,07 (м, 2H), 7,60–7,42 (м, 4H).

B. 5-(2-(Дифенілметилен)гідразиніл)-6-фторхінолін, 62b і 7-(2-(дифенілметилен)гідразиніл)-6-фторхінолін, 62b-1



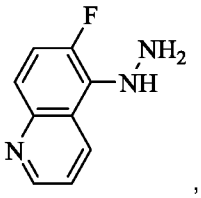
, 62b



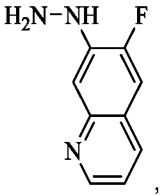
, 62b-1

Суміш 5-бром-6-фторхіноліну, 62a й 7-бром-6-фторхіноліну, 62a-1 (10 г, 22 ммоль), (дифенілметилен)гідразину (4,3 г, 22 ммоль), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (1,4 г, 2,2 ммоль), паладію(II) ацетату (0,50 г, 2,2 ммоль), t-BuONa (6,4 г, 66 ммоль) і 1,4-діоксану (150 мл) перемішували при 100 °C протягом 16 год. Суспензію фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом (30 мл). Фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який додавали в воду (30 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 3:1) з отриманням сполук 62b і 62b-1 (5 г, 33 %). РХМС (IEP): R_T=0,68 хв, розрахована маса для $C_{22}H_{16}FN_3$ 341,13; отримане m/z 341,9 $[M+H]^+$.

C. 6-Фтор-5-гідразинілхінолін, 62c й 6-фтор-7-гідразинілхінолін, 62c-1



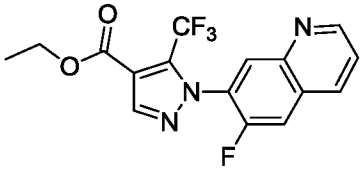
, 62c



, 62c-1

Концентровану HCl (10 мл) додавали до розчину, що складався з 5-(2-(дифенілметилен)гідразиніл)-6-фторхіноліну, 62b і 7-(2-(дифенілметилен)гідразиніл)-6-фторхіноліну, 62b-1 (5,0 г, 7,3 ммоль) й EtOH (3 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Отриману суміш обробляли водою (30 мл) й екстрагували дихлорметаном (30 мл × 3). Водну фазу підлужували 5 М NaOH до pH 12. Суспензію фільтрували й зібрані тверді речовини промивали водою (20 мл), і сушили в умовах зниженого тиску з отриманням сполук 62c і 62c-1 (1,2 г, 46 %). РХМС (IEP): R_T=1,24 хв, розрахована маса для $C_9H_8FN_3$ 177,07; отримане m/z 178,1 $[M+H]^+$.

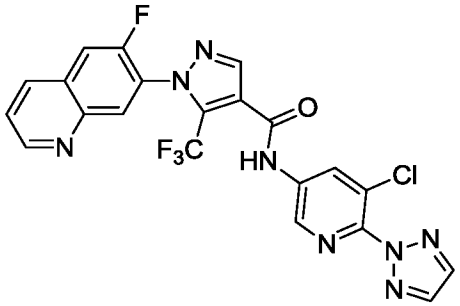
D. Етил 1-(6-фторхінолін-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 62d



, 62d

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (1,79 г, 7,45 ммоль), 6-фтор-5-гідразинілхіноліну й 6-фтор-7-гідразинілхіноліну, 62c і 62c-1 (1,10 г, 6,21 ммоль) й етанолу (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. перед охолодженням до кімнатної температури. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Його очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер:етилацетат = 3:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,3 г, 59 %). РХМС (IEP): R_T=3,90 хв, розрахована маса для $C_{16}H_{11}F_4N_3O_2$ 353,08; отримане m/z 353,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,01 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,30–8,18 (м, 3H), 7,65 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=4,2, 8,4 Гц, 1H), 4,41 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

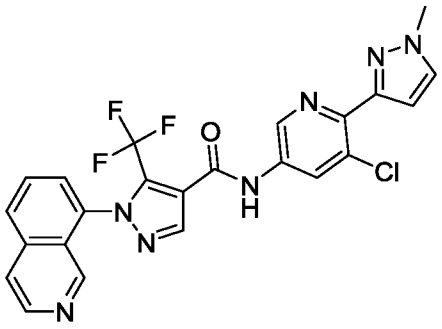
E. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-фторхінолін-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 67



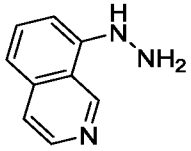
Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (249 мг, 1,27 ммоль) і THF (1 мл), і розчин, що складався з етил 1-(6-фторхінолін-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 62d (300 мг, 0,849 ммоль) і THF (1 мл), додавали до розчину, що складався з трет-бутоксиду калію (2,55 мл, 2,55 ммоль, 1 М у THF) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. До отриманої суміші додавали воду (5 мл) й екстрагували етилацетатом (15 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 35 % до 55 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3) і ліофілізували з отриманням сполуки 67 (70,7 мг, 17 %). РХМС (IEP): R_T=5,05 хв, розрахована маса для $C_{21}H_{11}ClF_4N_8O$ 502,07; отримане m/z 502,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,81 (шир. с, 1H), 9,06 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,50 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,25–8,17 (м, 3H), 7,76 (дд, J=4,2, 8,4 Гц, 1H).

Приклад 63

N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 21



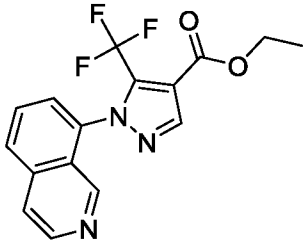
A. 8-Гідразинілізохінолін, 63a



, 63a

До перемішуваного розчину ізохінолін-8-аміну (4,3 г, 29,8 ммоль) у концентрованій HCl (43 мл, 215 ммоль) при 0 °C додавали розчин нітриту натрію (3,1 г, 44,7 ммоль) у воді (5 мл) за температури нижче 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв і по краплях додавали розчин хлориду олова (16,8 г, 74,6 ммоль) у концентрованій HCl (8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш доводили до pH 12–14 за допомогою 20 % водного розчину гідроксиду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до етилацетату/метанолу = 90:10) з отриманням сполуки 63a (2,83 г, 60 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

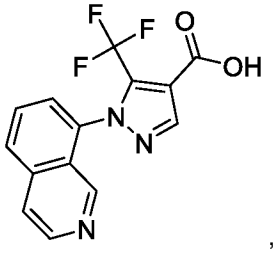
B. Етил 1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 63b



, 63b

Розчин, що складався з 8-гідразинілізохіноліну, 63a (2,83 г, 17,8 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (5,12 г, 21,3 ммоль) в етанолі (42 мл) перемішували при 80 °C протягом 16 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням сполуки 63b у вигляді твердої речовини жовтого кольору (3,14 г, 53 %). MC m/e 335,9 (M+H).

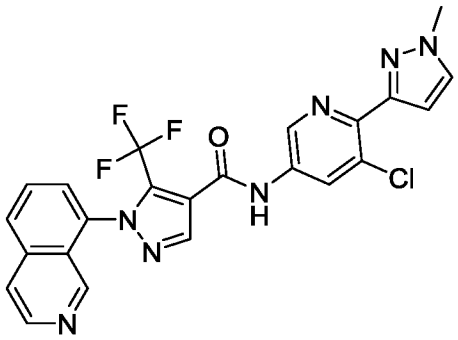
C. 1-(Ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 63c



, 63c

NaOH (375 мг, 9,4 ммоль) додавали до розчину етил 1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 63b (3,14 г, 9,4 ммоль) у метанолі (5 мл) і воді (15 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 4 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 63c у вигляді твердої речовини жовтого кольору (3,093 г, 100 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 9,12 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,53–8,37 (м, 3H), 8,23–8,16 (м, 1H), 8,11 (д, J=7,1 Гц, 1H).

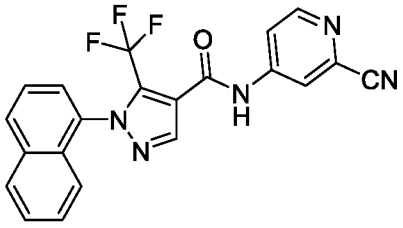
D. N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 21



До розчину 1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 63c (95 мг, 0,29 ммоль), 5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-аміну, 8a (60 мг, 0,29 ммоль) і піридину (132,7 мг, 1,7 ммоль) у дихлорметані (5 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (102,9 мг, 0,67 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. Додавали розчин насиченого водного $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином і сушили над Na_2SO_4. Суміш фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з отриманням сполуки 21 у вигляді твердої речовини білого кольору (55 мг, 38 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,02 (с, 1H), 8,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,67 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,08–8,03 (м, 1H), 8,00–7,93 (м, 2H), 7,77 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,2 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H). МС m/e 498,1 (M+H).

Приклад 64

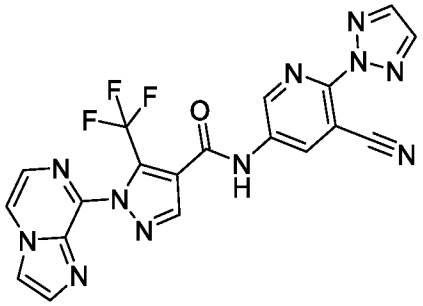
N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 1



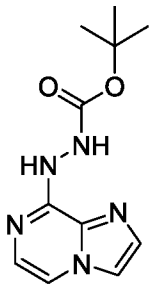
$POCl_3$ (0,3 мл) по краплям додавали до розчину, що складався з 1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 2b (150 мг, 0,490 ммоль), 4-амінопіколінонітрилу (64,2 мг, 0,539 ммоль) і піридину (5 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Отриману суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 40 % до 70 % (об./об.) ACN і H_2O з 0,05 % NH_3) з отриманням сполуки 1. Сполуку 1 концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску (101,30 мг, 51 %). РХМС (IEP): R_T=5,45 хв, розрахована маса для $C_{21}H_{12}F_3N_5O$ 407,348; отримане m/z 408,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,31 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,83–7,77 (м, 1H), 7,76–7,62 (м, 3H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Приклад 65

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піразин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 103



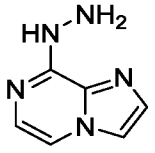
A. трет-Бутил 2-(імідазо[1,2-a]піразин-8-іл)гідразин-1-карбоксилат, 65a



, 65a

8-Хлорімідазо[1,2-a]піразин (400 мг, 2,6 ммоль) і трет-бутил гідразинкарбоксилат (516,4 г, 3,9 ммоль) розчиняли в THF (8 мл), додавали гідрид натрію (312,5 мг, 7,8 ммоль) і суміш перемішували при 30 °C протягом 16 год. Додавали насичений водний NH_4Cl (10 мл) і суміш екстрагували EtOAc (10 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії чорного кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 30/70). Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 65a в вигляді твердої речовини жовтого кольору (220 мг, 28 %). РХМС (IEP): m/z 250,1 $[M+H]^+$.

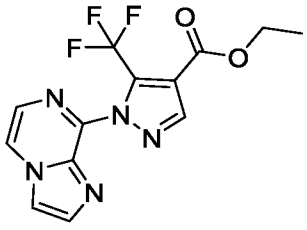
B. 8-Гідразинілімідазо[1,2-a]піразин, 65b



, 65b

Трет-бутил 2-(імідазо[1,2-a]піразин-8-іл)гідразин-1-карбоксилат, 65a (220 мг, 0,72 ммоль) суспендували в дихлорметані (5 мл) і додавали HCl/діоксан (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 1 год., потім концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 65b у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Тверду речовину було використано на наступній стадії без додаткового очищення.

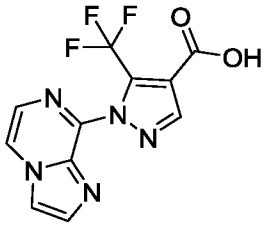
C. Етил 1-(імідазо[1,2-a]піразин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 65c



, 65c

8-Гідразинілімідазо[1,2-a]піразин, 65b (160 мг, 1,1 ммоль) і триетиламін (325,6 мг, 3,2 ммоль) розчиняли в етанолі (3 мл), додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-тріфтор-3-оксобутаноат, 1f (515,3 мг, 2,15 ммоль) і суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної твердої речовини коричневого кольору. Тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 20/80). Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 65c у вигляді олії жовтого кольору (160 мг, 41 %). РХМС (IEP): m/z 326,0 $[M+H]^+$.

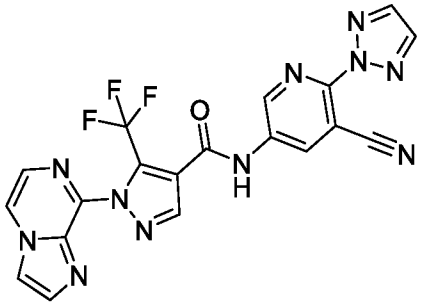
D. 1-(Імідазо[1,2-a]піразин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 65d



, 65d

Моногідрат гідроксиду літію (183,4 мг, 4,4 ммоль) додавали до етил 1-(імідазо[1,2-a]піразин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 65c (160 мг, 0,44 ммоль) і суміш перемішували при 30 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної твердої речовини жовтого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (160 мг).

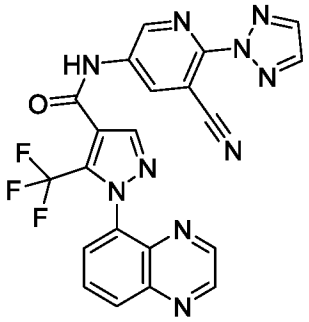
E. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піразин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 103



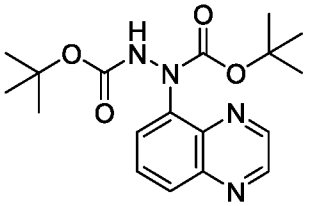
До розчину 1-(імідазо[1,2-a]піразин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 65d (115 мг, 0,39 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (47,9 мг, 0,26 ммоль) і піридину (91,5 мг, 1,2 ммоль) у дихлорметані (3 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (59,1 мг, 0,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 16 год. Додавали розчин насиченого водного $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином і сушили над Na_2SO_4. Суміш фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з отриманням сполуки 103 у вигляді твердої речовини білого кольору (5 мг, 4 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 9,04 (шир. с, 1H), 8,89 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,86 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,50–8,43 (м, 2H), 8,19 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,13 (с, 2H). РХМС (IEP): m/z 465,9 $[M+H]^+$.

Приклад 66

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хіноксалін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 105



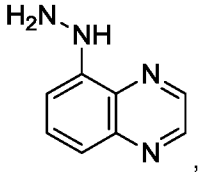
A. Ди-трет-бутил-1-(хіноксалін-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат, 66a



, 66a

5-Бромхіноксалин (300 мг, 1,44 ммоль) і ди-трет-бутилгідразин-1,2-дикарбоксилат (500 мг, 2,15 ммоль) розчиняли в DMF (5 мл). Додавали CuI (27,5 мг, 0,14 ммоль) і K_3PO_4 (609,3 мг, 2,87 ммоль) і продували N_2, додавали циклогексан-1,3-діамін (32,8 мг, 0,29 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (20 мл × 3). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 50:50), і розчинники видаляли в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 66a в вигляді олії коричневого кольору (0,3 г, 58 %). РХМС (IEP): m/z 383,0 $[M+H]^+$.

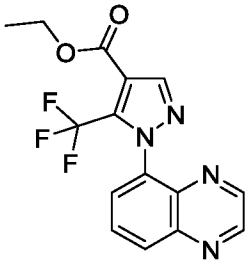
B. 5-Гідразинілхіноксалін, 66b



, 66b

Ди-трет-бутил 1-(хіноксалін-5-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат, 66a (300 мг, 0,48 ммоль) у HCl в діоксані (10 мл) змішували при 28 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 66b.

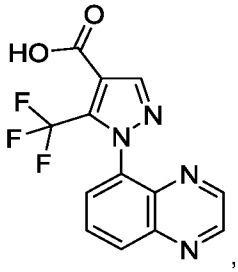
C. Етил 1-(хіноксалін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 66c



, 66c

5-Гідразинілхіноксалін, 66b (200 мг, 1,0 ммоль) розчиняли в етанолі (5 мл), додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f (336,4 мг, 1,53 ммоль) і суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору. Тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50) і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 66c у вигляді олії жовтого кольору (155 мг, 26 %). РХМС (IEP): m/z 336,9 $[M+H]^+$.

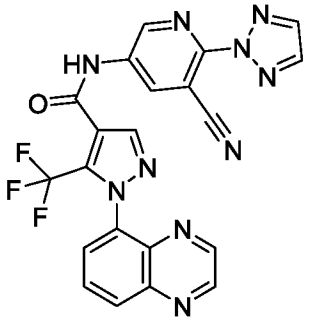
D. 1-(Хіноксалін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 66d



, 66d

Моногідрат гідроксиду літію (92 мг, 2,2 ммоль) додавали до етил 1-(хіноксалін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 66c (125 мг, 0,37 ммоль) і перемішували при 30 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення (95 мг).

E. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хіноксалін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 105

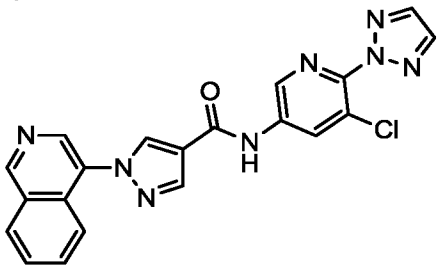


До розчину 1-(хіноксалін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 66d (56,2 мг, 0,30 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (100 мг, 0,30 ммоль) і піридину (119 мг, 1,5 ммоль) у дихлорметані (5 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (92,5 мг, 0,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 16 год. Додавали розчин насиченого водного $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2). Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином і сушили над Na_2SO_4. Суміш фільтрували, а фільтрати

концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з отриманням сполуки 105 у вигляді твердої речовини білого кольору (21 мг, 15 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 8,04–8,11 (м, 1 H), 8,19–8,23 (м, 1 H), 8,29 (с, 2 H), 8,39 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,87 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,97 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 9,05–9,12 (м, 2 H), 11,29 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 477,0 $[M+H]^+$.

Приклад 67

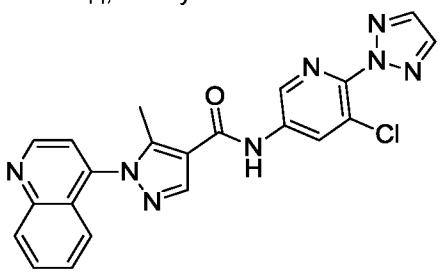
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 76



Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (87,8 мг, 0,449 ммоль) і THF (1 мл), додавали до 1 М трет-бутоксид калію в THF (1,35 мл, 1,35 ммоль) при 0 °C, потім додавали розчин, що складався з етил 1-(ізохінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 59a (120 мг, 0,449 ммоль) і THF (1 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 30 % до 60 % (об./об.) ACN і H_2O з 0,05 % NH_3) і ліофілізували з утворенням сполуки 76 (69,3 мг, 36 %). РХМС (IEP): R_T=4,36 хв, розрахована маса для $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823; отримане m/z 416,9 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 10,74 (шир. с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98–7,92 (м, 2H), 7,89–7,84 (м, 1H)

Приклад 68

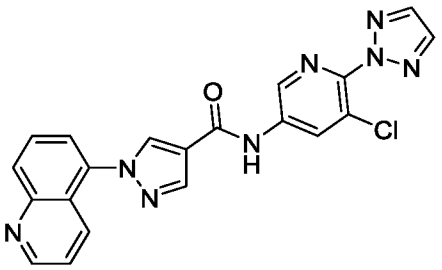
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 64



Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (229 мг, 1,17 ммоль) і THF (1 мл), по краплях додавали до розчину трет-BuOK (3,2 мл, 3,2 ммоль, 1 М у THF) при 0 °C. Потім по краплях додавали розчин, що складався з етил 5-метил-1-(хінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 60d (300 мг, 1,07 ммоль) і THF (1 мл). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 16 год., потім гасили водою й екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням залишку, який очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % NH_3) і ліофілізували з отриманням сполуки 64 (153 мг, 33 %). РХМС (IEP): R_T=4,52 хв, розрахована маса для $C_{21}H_{15}ClN_8O$ 430,850; отримане m/z 431,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 10,66 (с, 1H), 9,14 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,93–7,89 (м, 1H), 7,78 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,73–7,69 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H).

Приклад 69

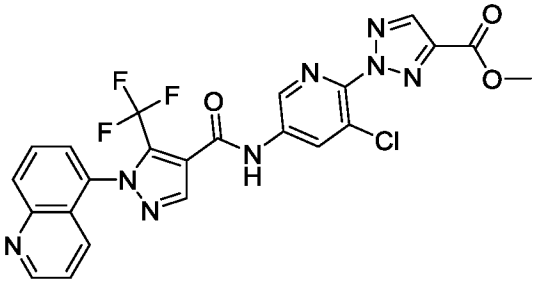
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 60



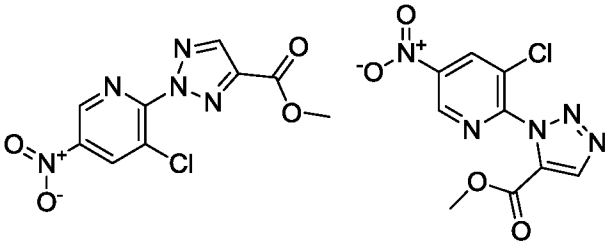
Розчин, що складався з 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (102 мг, 0,524 ммоль) і THF (1 мл), додавали до 1 М трет-бутоксид калію в THF (1,57 мл, 1,57 ммоль) при 0 °C, потім додавали розчин, що складався з етил 1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату, 61a (140 мг, 0,524 ммоль) і THF (1 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (від 30 % до 60 % (об./об.) ACN і H_2O з 0,05 % NH_3) з отриманням сполуки 60 (104,50 мг, 49 %). РХМС (IEP): R_T=4,01 хв, розрахована маса для $C_{20}H_{13}ClN_8O$ 416,823; отримане m/z 417,0 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,04 (дд, J=1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33–8,28 (м, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98–7,92 (м, 1H), 7,89–7,85 (м, 1H), 7,68 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H).

Приклад 70

Метил 2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, сполука 108



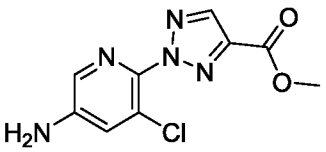
A. Суміш сполуки метил 1-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату з метил 2-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилатом, 70a



, 70a

Карбонат калію (7249,14 мг, 52,45 ммоль) додавали до розчину 2,3-дихлор-5-нітропіридину (7249,14 мг, 17,48 ммоль) і метил 1h-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (2000 мг, 15,76 ммоль) у MeCN (20 мл). Суміш реагувала при 60 °C протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали за допомогою FFS (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 40:60). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору.

B. Метил 2-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 108b

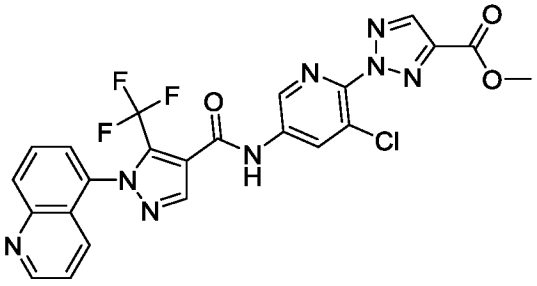


, 108b

Суміш метил 1-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату й метил 2-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (2500 мг, 4,41 ммоль) додавали до розчину з Fe (1230 мг, 22,04 ммоль) і NH_4Cl (1178 мг, 22,04 ммоль) у THF (10 мл)/ воді (5 мл). Суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (50 мл × 2). Об'єднані

фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FFS (петролейний етер/етилацетат = 50:50 до петролейного етеру/етилацетату = 0:100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 3,98 (с, 3 H), 4,17 (шир. с, 2 H), 7,17 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 7,91 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 8,30 (с, 1 H).

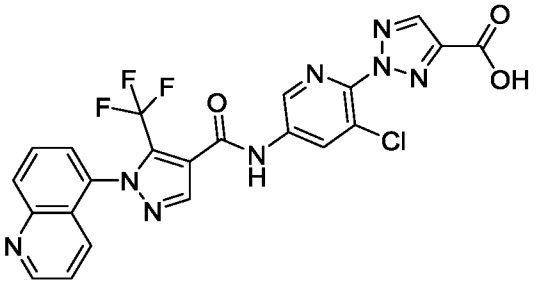
С. Метил 2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, сполука 108



1-(Хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (240,87 мг, 0,77 ммоль), метил 2-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (200 мг, 0,79 ммоль), $POCl_3$ (142,24 мг, 0,93 ммоль) розчиняли в DCM (8 мл) і додавали піридин (183,44 мг, 2,32 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (30 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням олії коричневого кольору, яку очищали за допомогою FFS (петролейний етер/етилацетат = 50:50 до петролейного етеру/етилацетату = 0:100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,90 (с, 3 H), 7,58–7,62 (м, 1 H), 7,64–7,69 (м, 1 H), 7,90–7,99 (м, 2 H), 8,32 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 8,69 (с, 1 H), 8,71 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,87 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,05 (дд, J=3,97, 1,54 Гц, 1 H), 11,32 (с, 1 H). РХМС (IEP) m/z M+1: 543,2.

Приклад 109

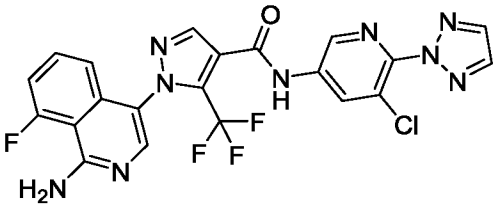
2-(3-Хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота, сполука 109



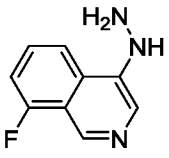
NaOH (63,528 мг, 1,588 ммоль) додавали до розчину метил 2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату, сполука 108 (445 мг, 0,794 ммоль) в EtOH/H_2O=1:1 (5 мл), піддавали реакції при 18 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, до суміші додавали 1 М розчин HCl для доведення pH до ~5 з отриманням твердої речовини. Тверду речовину збирали з отриманням продукту. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,58–7,62 (м, 1 H), 7,64–7,69 (м, 1 H), 7,90–7,99 (м, 2 H), 8,32 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,58 (д, J=11,47 Гц, 2 H), 8,70 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,87 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,05 (дд, J=3,97, 1,54 Гц, 1 H), 11,34 (с, 1 H). РХМС (IEP) m/z M+1: 542,9.

Приклад 110

1-(1-Аміно-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 110



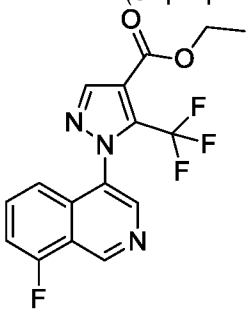
А. 8-Фтор-4-гідразинілізохінолін, 110a



, 110a

Суміш димеру паладію (II) (пі-цинаміл) хлориду (103,14 мг, 0,20 ммоль) і N-[2-(ди-1-адамантілфосфіно)феніл]морфоліну (184,6 мг, 0,40 ммоль) у діоксані (20 мл) вакуумували з аргоном (4×). Отриманий прозорий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній темп. в атмосфері аргону протягом 10 хв. 4-Бром-8-фторізохінолін (900 мг, 3,98 ммоль) і tBuONa (765,27 мг, 7,96 ммоль) додавали до суміші й продували аргоном (4×). Отриману реакційну суміш жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв і потім обробляли гідразином (398,63 мг, 7,96 ммоль) за допомогою шприца й продували аргоном (4×). Потім суміш перемішували при 55 °C в атмосфері аргону протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору.

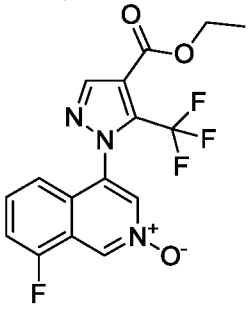
B. Етил 1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 110b



, 110b

8-Фтор-4-гідразинілізохінолін (700 мг, 3,95 ммоль) додавали до розчину етил етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (1423,34 мг, 5,93 ммоль) в EtOH (15 мл) піддавали реакції при 80 °C протягом 1 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, потім очищали за допомогою FFS (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 80:20). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді олії коричневого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 353,9.

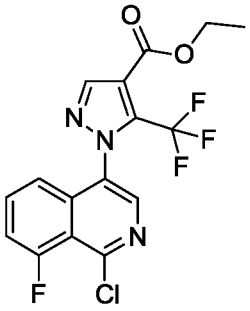
C. 4-(4-(Етоксикарбоніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-8-фторізохінолін 2-оксид, 110c



, 110c

м-CPBA (700 мг, 3,95 ммоль) додавали до розчину етил 1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (800 мг, 2,25 ммоль) у DCM (10 мл) піддавали реакції при 30 °C протягом 2 год. Суміш додавали до 40 мл насич. розчину Na_2CO_3, екстрагували 50 мл CH_2Cl_2, органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску й очищали за допомогою FFS (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 50:50). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді олії жовтого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 370,0.

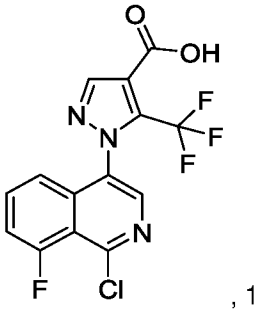
D. Етил 1-(1-хлор-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 110d



, 110d

$POCl_3$ (5 мл) додавали до розчину 4-(4-(етоксикарбоніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-8-фторізохінолін 2-оксиду (720 мг, 1,95 ммоль) у $CHCl_3$ (15 мл) піддавали реакції при 70 °C протягом 2 год. Суміш додавали до 30 мл насич. розчину Na_2CO_3, екстрагували 30 мл CH_2Cl_2, органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску, потім очищали за допомогою FFS (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 85:15). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді безбарвної олії. РХМС (IEP) m/z M+1: 388,0.

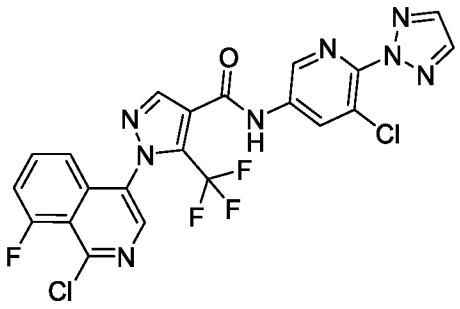
E. 1-(1-Хлор-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 110e



, 110e

LiOH (70,415 мг, 2,940 ммоль) додавали до розчину етил 1-(тієно[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (240 мг, 0,59 ммоль) у THF/H_2O = 1:1 (10 мл) піддавали реакції при 23 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, до суміші додавали 1 M розчин HCl для доведення pH до ~5 і до суміші додавали EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді олії коричневого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 359,9.

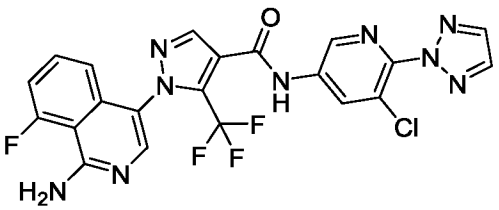
F. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-хлор-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 110f



, 110f

1-(1-Хлор-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (210 мг, 0,22 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін (107,93 мг, 0,55 ммоль), $POCl_3$ (96,69 мг, 0,63 ммоль) розчиняли в DCM (5 мл) і додавали піридин (124,7 мг, 1,58 ммоль), Суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (10 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (15 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді олії коричневого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 536,9.

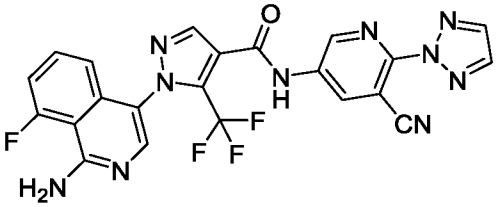
G. 1-(1-Аміно-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 110



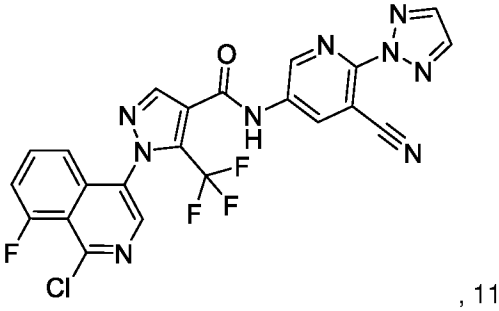
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-хлор-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (200 мг, 0,18 ммоль) у $NH_3 \cdot H_2O$ (12 мл) піддавали реакції при 80 °C протягом 16 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 77 % до 57 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (29 мг, 31,5 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 518,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,77 (д, J=8,53 Гц, 1 H), 7,56 (дд, J=12,92, 7,91 Гц, 1 H), 7,81–7,91 (м, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,22 (с, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,70 (д, J=2,01 Гц, 1 H), 8,89 (д, J=2,01 Гц, 1 H), 11,36 (с, 1 H).

Приклад 111

1-(1-Аміно-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 111



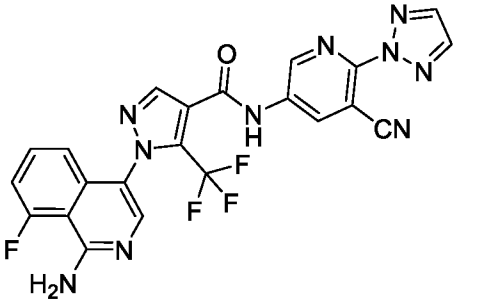
A. 1-(1-Хлор-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 111a



, 111a

1-(1-Хлор-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, сполука 110e (230 мг, 0,588 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (109,474 мг, 0,588 ммоль), $POCl_3$ (108,195 мг, 0,706 ммоль) розчиняли в DCM (5 мл) і додавали піридин (139,537 мг, 1,764 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год., додавали насич. Додавали $NaHCO_3$ (10 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (15 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної речовини в вигляді олії коричневого кольору, яку очищали за допомогою FFS (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до етилацетату). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді безбарвної олії. РХМС (IEP) m/z M+1: 528,1

B. 1-(1-Аміно-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 111

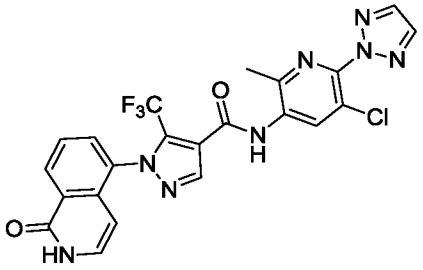


1-(1-Хлор-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-

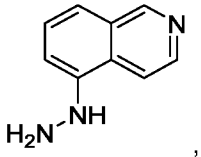
(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (140 мг, 0,262 ммоль) в $NH_3 \cdot H_2O$ (10 мл) перемішували при 60 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної сполуки, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 83 % до 53 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (50,0 мг, 37,6 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,79 (д, J=8,28 Гц, 1 H), 7,60 (дд, J=12,92, 7,91 Гц, 1 H), 7,90 (тд, J=8,16, 5,27 Гц, 1 H), 8,27 (с, 1 H), 8,32 (с, 2 H), 8,64 (с, 1 H), 8,91 (д, J=2,51 Гц, 1 H), 9,15 (д, J=2,26 Гц, 1 H). РХМС (IEP) m/z M+1: 508,9. 11,51 (с, 1 H).

Приклад 112

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 112



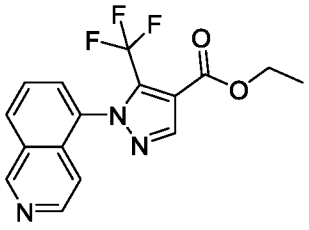
A. 5-Гідразинілізохінолін, 112a



, 112a

До перемішуваного розчину ізохінолін-5-аміну (30 г, 208,1 ммоль) у концентрованій HCl (300 мл) при 0 °C додавали розчин нітриту натрію (21,5 г, 312,1 ммоль) у H_2O (85 мл) за температури нижче 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв і по краплях додавали розчин дигідрату хлориду олова (117,4 г, 520,2 ммоль), розчиненого в концентрованій HCl (55 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш доводили до pH 12–14 за допомогою 20 % водного розчину гідроксиду натрію. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням вказаного в заголовку продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 27 г, 81,5 %).

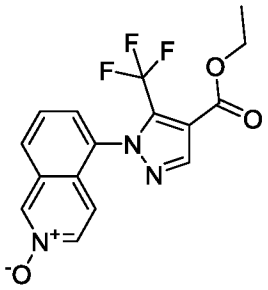
B. Етил 1-(ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 112b



, 112b

Розчин, що складався з 5-гідразинілізохіноліну (27 г, 169,6 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (40,7 г, 169,6 ммоль) в EtOH (300 мл), перемішували при 60 °C протягом 3 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 70:30). Розчинник концентрували з отриманням зазначеного в заголовку продукту (22 г, 38,7 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 336,0.

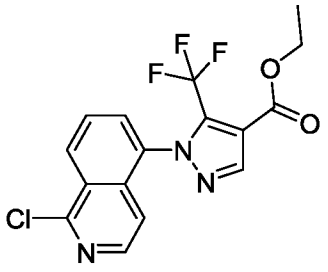
C. 5-(4-(Етоксикарбоніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін 2-оксид, 112c



, 112c

До охолодженого (0 °C) розчину етил 1-(ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (3 г, 8,95 ммоль) у DCM (40 мл) додавали mCPBA (4,63 г, 26,8 ммоль) протягом 10 хв. Суміш нагрівали до кт і залишали перемішуватися протягом ночі. Розчин двічі промивали напівнасиченим водним розчином бісульфіту натрію (100 мл) для руйнування надлишку окиснювачу. Потім суміш двічі промивали напівнасиченим водним карбонатом калію (100 мл) і соляним розчином (100 мл). Екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували з отриманням неочищеної олії, яку очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 20/80). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням вказаного в заголовку продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 2 г, 63,6 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 351,9.

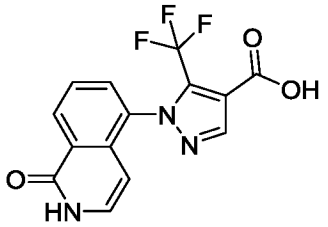
D. Етил 1-(1-хлорізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 112d



, 112d

Розчин, що складався з $POCl_3$ (16,6 г, 108,2 ммоль) і 5-(4-(етоксикарбоніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін 2-оксиду (19 г, 54,1 ммоль) у $CHCl_3$ (40 мл) перемішували при 60 °C протягом 3 год. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 70:30). Розчинник концентрували з отриманням зазначеного в заголовку продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 12 г, 60,0 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 369,9

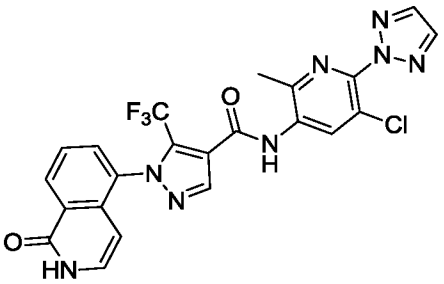
E. 1-(1-Оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 112e



, 112e

Суміш етил 1-(1-хлорізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (12 г, 32,546 ммоль) у концентрованій HCl (20 мл) перемішували при 120 °C протягом 3 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 11 г, 83 %). РХМС (IEP) m/z M+H: 324,1.

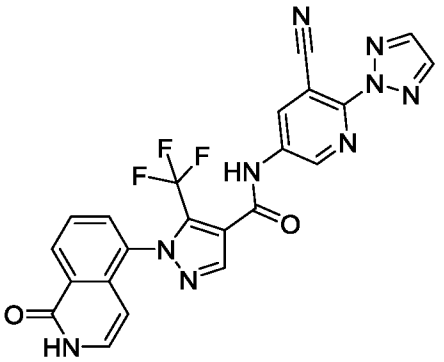
F. N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 112



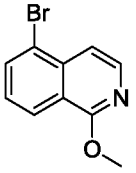
$POCl_3$ (5,26 г, 30,3 ммоль) додавали до розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (7,0 г, 17,2 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (3,96 г, 18,9 ммоль) у піридині (20 мл). Суміш перемішували при кт протягом 3 год., до суміші додавали 50 мл насич. $NaHCO_3$ (500 мл), екстрагували CH_2Cl_2 (500 мл × 2). Органічний шар промивали соляним розчином (200 мл), сушили над $MgSO_4$ й концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 5 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і концентрували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (вихід 5,7 г, 64,4 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 515,2. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,54 (с, 3 H), 5,67 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 7,28 (дд, J=7,17, 5,84 Гц, 1 H), 7,66 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,93 (дд, J=7,61, 0,99 Гц, 1 H), 8,14–8,20 (м, 2 H), 8,43 (т, J=3,97 Гц, 2 H), 8,51 (с, 1 H), 10,59 (с, 1 H), 11,61 (шир. д, J=5,29 Гц, 1 H).

Приклад 113

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 113



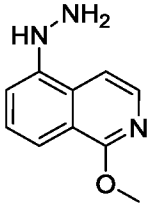
A. 5-Бром-1-метоксіізохінолін, 113a



, 113a

Йодметан (9,50 г, 66,95 ммоль) додавали до розчину 5-бромізохінолін-1(2H)-ону (5 г, 22,32 ммоль), Ag_2CO_3 (18,46 г, 66,95 ммоль) у CH_3CN (100 мл). Суміш перемішували при 40 °C протягом 16 год. Суміш фільтрували й промивали етилацетатом (100 мл × 3). Фільтрат збирали й концентрували в умовах зниженого тиску, а неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100:1 до 10:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 113a (вихід 2 г, 37,6 %) у вигляді олії білого кольору.

B. 5-Гідразиніл-1-метоксіізохінолін, 113b

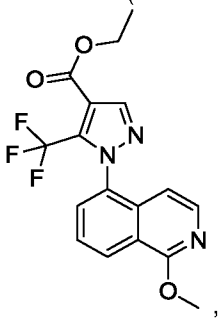


, 113b

Суміш $\{Pd(цинаміл)Cl\}_2$ (217,607 мг, 0,420 ммоль) і Mor-DalPhos (389,476 мг, 0,840 ммоль) у діоксані (60 мл) продували аргоном (4×). Отриманий прозорий розчин жовтого кольору

перемішували при кімнатній темп. в атмосфері аргону протягом 10 хв. До суміші додавали сполуку 113a (2 г, 8,401 ммоль) і t-BuONa (1612,896 мг, 16,801 ммоль), і суміш продували аргоном (4×). Отриману реакційну суміш жовтого кольору перемішували при кімнатній темп. протягом 5 хв і потім обробляли гідразин гідратом (858,230 мг, 16,801 ммоль) за допомогою шприца. Реакційну суміш продували аргоном (4×). Потім суміш перемішували при 50 °C в атмосфері аргону протягом 4 год. Суміш фільтрували й промивали етилацетатом (50 мл × 3). Фільтрат збирали й концентрували з отриманням неочищеної сполуки 113b (1,6 г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

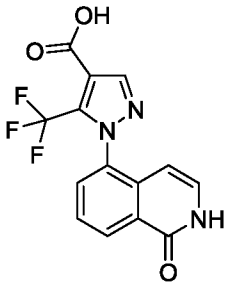
C. Етил 1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 113c



, 113c

Розчин 5-гідразиніл-1-метоксіізохіноліну, сполука 113b (1,6 г, 8,46 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (3,05 г, 12,68 ммоль), триетиламіну (2,562 г, 25,368 ммоль) в EtOH (50 мл) перемішували при 80 °C протягом 12 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100:0 до 10:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 113 (вихід 2,2 г, 71,2 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 365,9.

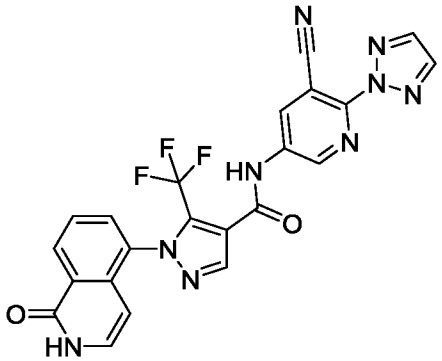
D. 1-(1-Гідроксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 113d



, 113d

Етил 1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, сполука 113c (1 г, 2,74 ммоль) додавали до HCl (10 мл). Суміш перемішували при 130 °C протягом 3 год. і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 113d (вихід 530 мг, 55,5 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. РХМС (IEP) m/z M+H: 323,9.

E. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 113

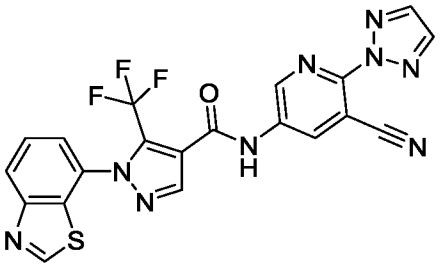


1-(1-Оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, сполука 113d (170 мг, 0,37 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (69,15 мг, 0,37 ммоль), піридин (0,15 мл, 1,86 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (0,14 мл, 1,49 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили

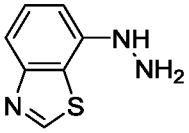
над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (46 мг, 24,6 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 491,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,62 (1 H, шир. д, J=5,51 Гц), 11,30 (1 H, с), 9,06 (1 H, д, J=2,65 Гц), 8,85 (1 H, д, J=2,43 Гц), 8,53 (1 H, с), 8,42 (1 H, д, J=7,94 Гц), 8,29 (2 H, с), 7,89–7,98 (1 H, м), 7,66 (1 H, т, J=7,94 Гц), 7,28 (1 H, дд, J=7,28, 6,17 Гц), 5,64 (1 H, д, J=7,28 Гц).

Приклад 114

1-(Бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 114



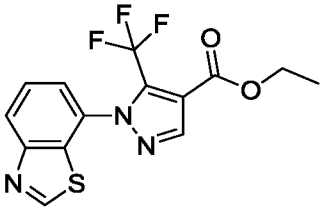
А. 7-Гідразинілбензо[d]тіазол, 114a



, 114a

7-Бромбензо[d]тіазол (300 мг, 1,40 ммоль), димер паладію(II)(пі-цинаміл) хлориду (36,3 мг, 0,07 ммоль), N-[2-(ди-1-адамантілфосфіно)феніл]морфолін (64,97 мг, 0,14 ммоль) і трет-бутоксид натрію (269,35 мг, 2,80 ммоль) розчиняли в діоксані (20 мл) в атмосфері N_2. Додавали гідразин гідрат (140,30 мг, 2,80 ммоль) і перемішували при 50 °C протягом 2 год. Об'єднану суміш фільтрували й тверду речовину промивали 10 мл етилацетату. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (200 мг, 86,4 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

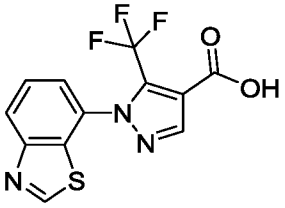
В. Етил 1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 114b



, 114b

7-Гідразинілбензо[d]тіазол (200 мг, 1,21 ммоль) розчиняли в етанолі (5 мл), додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (436,11 мг, 1,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (195 мг, 43,6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 342,0.

С. 1-(Бензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 114c

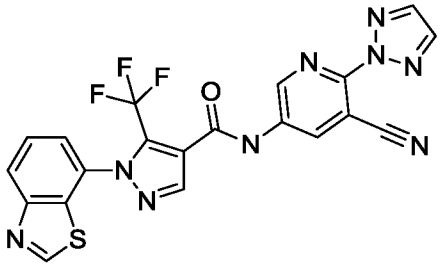


, 114c

Етил 1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (195 мг, 0,53 ммоль) розчиняли в THF (10 мл) і воді (10 мл), додавали гідроксид натрію (31,64 мг, 0,79 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 4 год. Доводили реакційну суміш до pH=5 з використанням HCl (2 N), екстрагували EtOAc (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки (140 мг, 81,8 %) у вигляді твердої

речовини коричневого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 313,9.

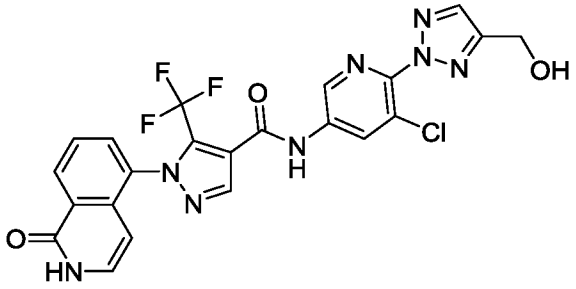
D. 1-(Бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 114



1-(Бензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (140 мг, 0,37 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (81,71 мг, 0,44 ммоль), піридин (173,59 мг, 2,20 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (224,33 мг, 1,46 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 4 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (40 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (40 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 25 % до 55 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (49,0 мг, 27,8 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 481,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 11,52 (с, 1H), 9,00 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,37 (дд, J=1,4, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,28 (дд, J=1,3, 4,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=2,6, 4,4 Гц, 1H).

Приклад 115

N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 115

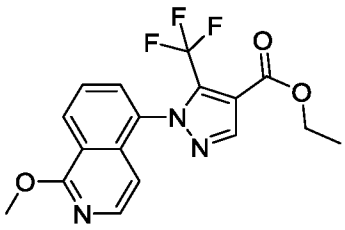


A. 5-Гідразиніл-1-метоксіізохінолін, 115a

, 115a

Суміш {Pd(цинаміл)Cl}$_2$ (457 мг, 0,88 ммоль) і Mor-DalPhos (818 мг, 1,76 ммоль) у діоксані (50 мл) вакуумували з аргоном (4×). Отриманий прозорий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній темп. в атмосфері аргону протягом 10 хв. До суміші додавали 5-бром-1-метоксіізохінолін (4,2 г, 17,6 ммоль) і трет-бутоксид натрію (3,39 г, 35,3 ммоль), і суміш вакуумували з аргоном (4×). Отриману реакційну суміш жовтого кольору перемішували при кімнатній темп. протягом 5 хв і потім обробляли гідразином (1,77 г, 35,3 ммоль) за допомогою шприца. Потім суміш перемішували при 50 °C в атмосфері аргону протягом 2 год. Осад фільтровували, промивали етилацетатом (200 мл) і сушили в умовах зниженого тиску з отриманням продукту (3,4 г).

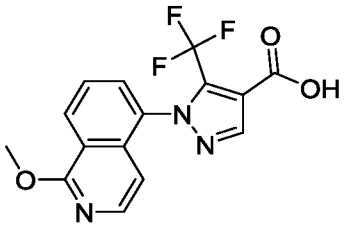
B. Етил 1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 115b



, 115b

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (8,89 г, 37,0 ммоль), 5-гідразиніл-1-метоксіізохіноліну (3,4 г, 18,5 ммоль) й етанолу (200 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску, а потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (5,4 г, 80 %).

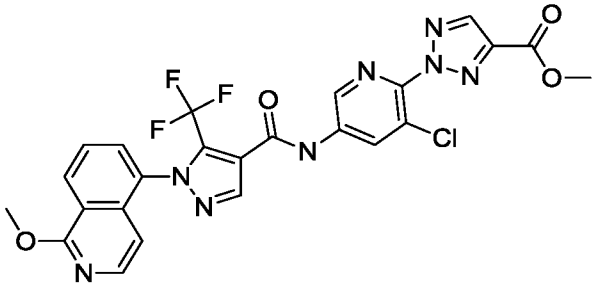
C. 1-(1-Метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 115c



, 115c

Гідроксид натрію (1,15 г, 28,7 ммоль) додавали до розчину етил 1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (3,0 г, 8,2 ммоль) у THF/H_2O (2:1, 15 мл), і суміш нагрівали при 23 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, до суміші додавали 1 M розчин HCl для доведення pH до ~5, і суміш екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 2,5 г, 90,3 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 338,0.

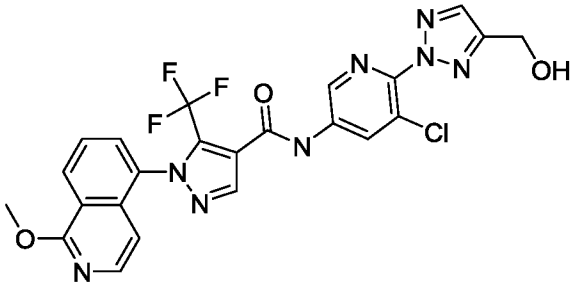
D. Метил 2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 115d



, 115d

1-(1-Метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (1000 мг, 2,97 ммоль), метил 2-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (827,30 мг, 3,26 ммоль), $POCl_3$ (545,58 мг, 3,56 ммоль) розчиняли в DCM (6 мл) і додавали піридин (703,63 мг, 8,90 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (10 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (15 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору, яку очищали за допомогою FFS (петролейний етер/етилацетат = 50:50 до петролейного етеру/етилацетату = 0:100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді олії жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 573,1.

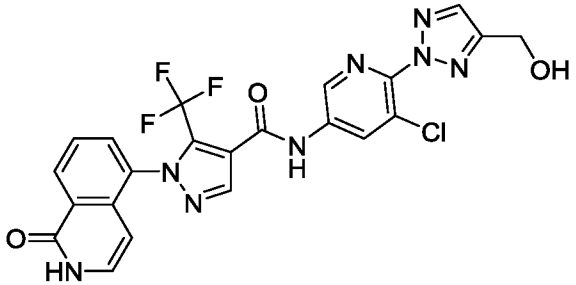
E. N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 115e



, 115e

Метил 2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (250 мг, 0,38 ммоль) розчиняли в THF (5 мл) при 0 °C, повільно додавали $LiAlH_4$ (49,85 мг, 1,31 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Воду (80 мкл) додавали до суміші при 0 °C, і суміш перемішували протягом 10 хв. NaOH (80 мкл, 15 % у воді) додавали до суміші при 0 °C і суміш перемішували протягом 10 хв. Воду (240 мкл) додавали до суміші при 0 °C, і суміш перемішували протягом 10 хв. До суміші додавали $MgSO_4$, і суміш фільтрували. Фільтрат концентрували з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору (200 мг, 86,8 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 545,0.

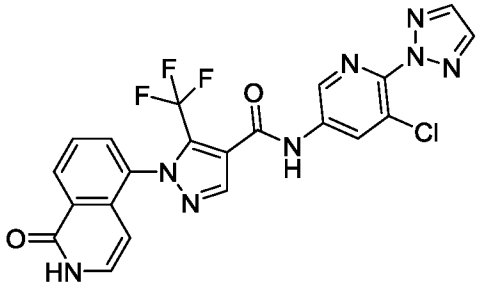
C. N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 115



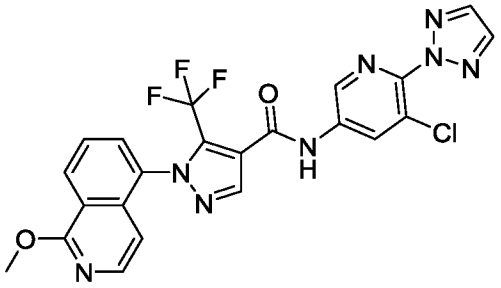
До N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (200 мг, 0,33 ммоль) і конц. HCl (4 мл) додавали i-PrOH (8 мл), перемішували при 60 °C протягом 2 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору, який очищали препаративною ВЕРХ (від 75 % до 45 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (108 мг, 62,4 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 530,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,63 (с, 2 H), 5,63 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 7,28 (дд, J=7,39, 5,84 Гц, 1 H), 7,65 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,94 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 8,05 (с, 1 H), 8,42 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 8,63 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,81 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,22 (с, 1 H), 11,62 (шир. д, J=5,95 Гц, 1 H).

Приклад 116

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 116



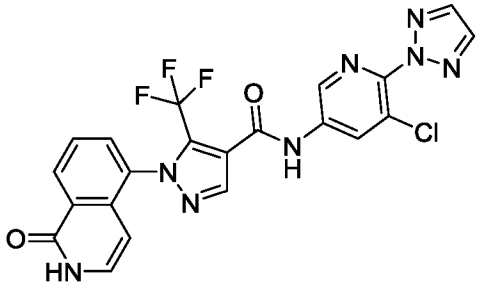
A. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 116a



, 116a

1-(1-Метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (200 мг, 0,587 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін (117,16 мг, 0,60 ммоль), $POCl_3$ (108,05 мг, 0,71 ммоль) розчиняли в DCM (8 мл) і додавали піридин (139,35 мг, 1,76 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 50 % до 20 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (142 мг, 46,7 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 514,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,10 (с, 3 H), 6,56 (д, J=6,17 Гц, 1 H), 7,78–7,85 (м, 1 H), 8,06 (д, J=6,39 Гц, 1 H), 8,10 (д, J=5,95 Гц, 1 H), 8,18 (с, 2 H), 8,45 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,66 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,83 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,25 (с, 1 H).

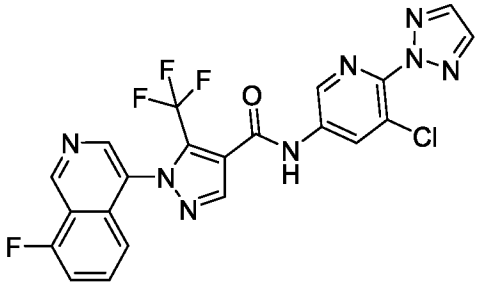
B. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 116



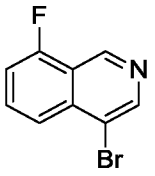
До N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (70 мг, 0,14 ммоль) і конц. HCl (4 мл) додавали i-PrOH (8 мл), перемішували при 60 °C протягом 2 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 84 % до 54 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (47 мг, 69,4 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 500,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,63 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 7,27 (дд, J=7,17, 6,06 Гц, 1 H), 7,65 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,93 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 8,16 (с, 2 H), 8,41 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 8,64 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,82 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 11,25 (с, 1 H), 11,62 (шир. д, J=5,73 Гц, 1 H).

Приклад 117

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 117



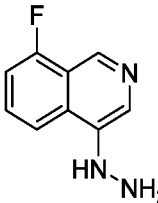
A. 4-Бром-8-фторізохінолін, 117a



, 117a

До розчину 8-фторізохіноліну (0,5 г, 3,40 ммоль) у CCl_4 (15 мл) додавали 1-бромпіролідин-2,5-діон (604,78 мг, 3,40 ммоль) і (E)-3,3'-(діазен-1,2-діїл)біс(2-метилпропаннітрил) (55,8 мг, 0,34 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер/етилацетат = 1:0 до петролейного етеру/етилацетату = 1:1) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,21 г, 27,1 %) у якості олії жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 225,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 9,44 (1 H, с), 8,78 (1 H, с), 7,93 (1 H, шир. д, J=8,38 Гц), 7,74 (1 H, тд, J=7,94, 5,51 Гц), 7,27–7,36 (1 H, м).

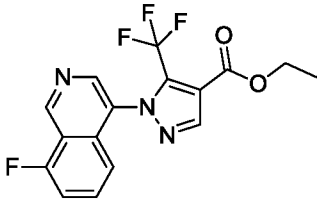
B. 8-Фтор-4-гідразинілізохінолін, 117b



, 117b

Димер паладію(II)(пі-цинаміл) хлориду (23,81 мг, 0,046 ммоль) і 4-(2-(ди((3S, 5S, 7S)-адамантан-1-іл)фосфін)феніл)морфолін (42,62 мг, 0,092 ммоль) додавали до діоксану (8 мл) і негайно вакуумували з N_2. Отриманий розчин перемішували при кімнатній темп. в атмосфері N_2 протягом 10 хв. Потім завантажували 2-метилпропан-2-олат натрію (176,69 мг, 1,84 ммоль) і 4-бром-8-фторізохінолін (210 мг, 0,92 ммоль), герметично закривали й вакуумували за допомогою N_2. Отриману суміш перемішували при кімнатній темп. протягом 5 хв і потім обробляли гідразин гідратом (92,04 мг, 1,84 ммоль) за допомогою шприца. Суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N_2 протягом 1,5 год., фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (260 мг). Суміш була безпосередньо використана на наступній стадії.

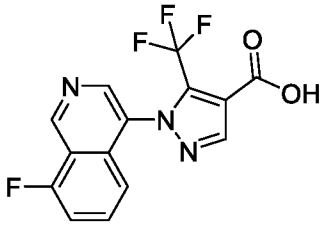
C. Етил 1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 117c



, 117c

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (1,762 г, 7,34 ммоль), 8-фтор-4-гідразинілізохіноліну (260 мг, 1,47 ммоль) й етанолу (10 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100/0 до 70/30) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,22 г, 42,4 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 354,0.

D. 1-(8-Фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 117d

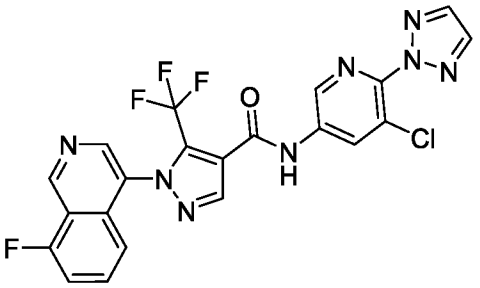


, 117d

Гідроксид натрію (37,36 мг, 0,93 ммоль) додавали до розчину етил 1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (220 мг, 0,62 ммоль) у THF/H_2O=3:1 (12 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску й до суміші додавали 20 мл H_2O. Суміш підкислювали з використанням 1 М хлористоводневої кислоти до pH = 5, й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним $MgSO_4$ і фільтрували.

Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (160 мг, 79,0 %).

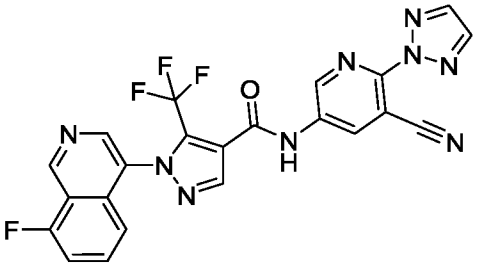
E. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 117



1-(8-Фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (80 мг, 0,25 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін (48,12 мг, 0,25 ммоль), піридин (0,10 мл, 1,23 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (0,090 мл, 0,98 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 43 % до 73 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (35 мг, 28,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 502,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,33 (1 H, с), 9,73 (1 H, с), 8,93 (1 H, с), 8,85 (1 H, д, J=1,98 Гц), 8,67 (1 H, д, J=2,21 Гц), 8,65 (1 H, с), 8,17 (2 H, с), 7,90–7,98 (1 H, м), 7,69 (1 H, дд, J=10,36, 8,38 Гц), 7,12 (1 H, д, J=8,60 Гц).

Приклад 118

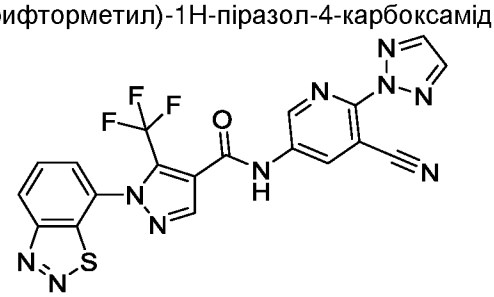
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 118



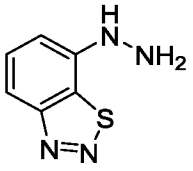
1-(8-Фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (80 мг, 0,25 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (45,8 мг, 0,25 ммоль), піридин (0,10 мл, 1,23 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (0,090 мл, 0,98 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 43 % до 63 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (36 мг, 29,1 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 493,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,40 (1 H, с), 9,73 (1 H, с), 9,09 (1 H, д, J=2,43 Гц), 8,93 (1 H, с), 8,87 (1 H, д, J=2,43 Гц), 8,65 (1 H, с) 8,29 (2 H, с), 7,89–7,99 (1 H, м), 7,64–7,72 (1 H, м), 7,12 (1 H, д, J=8,38 Гц).

Приклад 119

1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 119



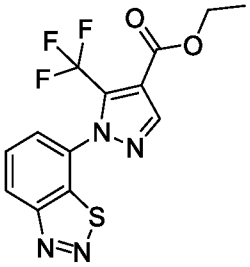
A. 7-Гідразинілбензо[d][1,2,3]тіадіазол, 119a



, 119a

До перемішуваного розчину бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-аміну (2 г, 13,23 ммоль) у HCl (6 N, 50 мл) при -10 °C додавали розчин нітриту натрію (1,37 г, 19,85 ммоль) у H_2O (20 мл) за температури нижче -20 °C. Реакційну суміш перемішували при кт протягом 0,5 год. Потім охолоджували до -20 °C, порціями до суміші додавали дигідрат хлориду олова(II) (5,97 г, 26,45 ммоль) і перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш підлужували 3 M NaOH і водний шар екстрагували EtOAc (200 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту (2,5 г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС (IEP) m/z M+1: 167,1.

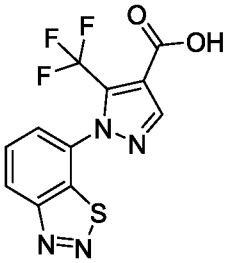
B. Етил 1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 119b



, 119b

7-Гідразинілбензо[d][1,2,3]тіадіазол (2,5 г, 5,71 ммоль) розчиняли в етанолі (30 мл), додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (3,28 г, 13,64 ммоль) і перемішували при 70 °C протягом 2 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Об'єднану суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 85/15) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,2 г, 61,4 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 342,9.

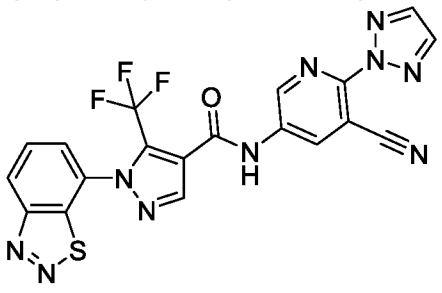
C. 1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 119c



, 119c

Етил 1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (1,2 г, 3,51 ммоль) розчиняли в THF (8 мл) і воді (8 мл). Додавали гідроксид літію (251,87 мг, 10,52 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 16 год. Доводили реакційну суміш до pH=5 з використанням HCl (2 N), екстрагували сумішшю CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 60 мл × 5). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (900 мг, 81,0 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 315,1.

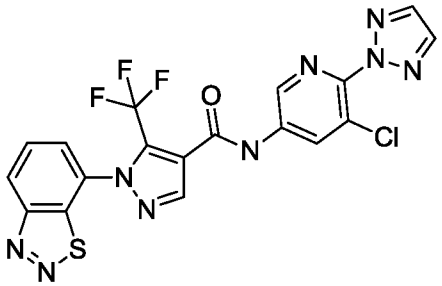
D. 1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 119



1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (300 мг, 0,95 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотінонітрил (229,0 мг, 1,23 ммоль), піридин (449,05 мг, 5,68 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (30 мл) і додавали оксихлорид фосфору (435,23 мг, 2,84 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 45 % до 75 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (200 мг, 43,1 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 483,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ= 11,47 (с, 1H), 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,85 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,15–8,10 (м, 1H), 8,06–7,99 (м, 1H).

Приклад 120

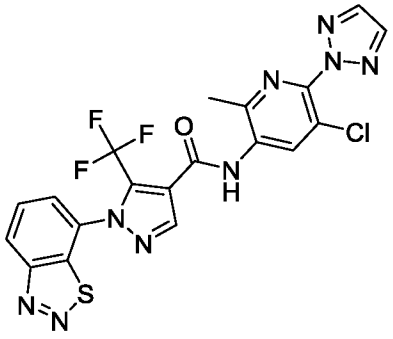
1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 120



1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (100 мг, 0,28 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін (53,95 мг, 0,28 ммоль), піридин (130,9 мг, 1,66 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (126,87 мг, 0,83 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 45 % до 75 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (18 мг, 13,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 492,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ= 11,43 (с, 1H), 8,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,15–8,10 (м, 1H), 8,06–8,00 (м, 1H).

Приклад 121

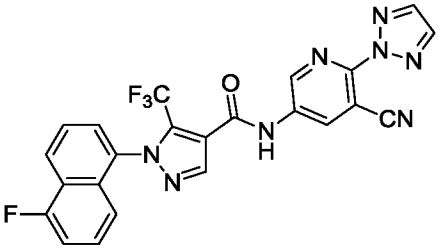
1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 121



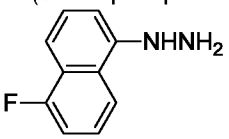
1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (149,93 мг, 0,47 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін (109,09 мг, 0,52 ммоль), піридин (224,52 мг, 2,84 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (217,62 мг, 1,42 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 45 % до 75 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (102 мг, 42,4 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 505,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ= 10,73 (с, 1H), 8,98 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,13–8,09 (м, 1H), 8,06–8,01 (м, 1H), 2,56 (с, 3H).

Приклад 122

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(5-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H піразол-4-карбоксамід, сполука 122



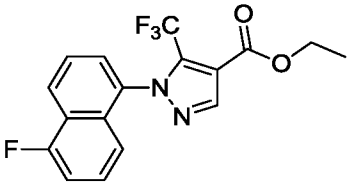
A. (5-Фторнафталін-1-іл)гідразин, 122a



, 122a

Суміш {Pd(цинаміл)Cl}$_2$ (11,51 мг, 0,022 ммоль) і Mor-DalPhos (20,60 мг, 0,044 ммоль) у діоксані (2 мл) вакуумували з аргоном (4×). Отриманий прозорий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній темп. в атмосфері аргону протягом 10 хв. До суміші додавали 1-бром-5-фторнафталін (100 мг, 0,44 ммоль) і t-BuONa (85,31 мг, 0,89 ммоль), і суміш вакуумували з аргоном (4×). Отриману суміш жовтого кольору перемішували при кімнатній темп. протягом 5 хв і потім обробляли гідразин гідратом (45,40 мг, 0,889 ммоль) за допомогою шприца. Реакційну суміш вакуумували з аргоном (4×). Потім суміш перемішували при 50 °C в атмосфері аргону протягом 4 год. Суміш фільтрували й промивали етилацетатом (5 мл × 3). Фільтрат збирали й концентрували з отриманням неочищеного продукту (вихід 100 мг, > 100 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

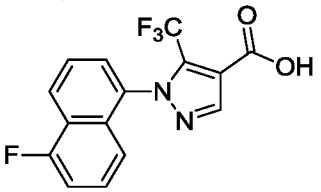
B. Етил 1-(5-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 122b



, 122b

Розчин (5-фторнафталін-1-іл)гідразину, 122a (100 мг, 0,57 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (204,48 мг, 0,85 ммоль), триетиламіну (171,97 мг, 1,70 ммоль) в EtOH (10 мл) перемішували при 80 °C протягом 12 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску й неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 20:1 до 1:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 122b (вихід 100 мг, 46,7 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 352,9.

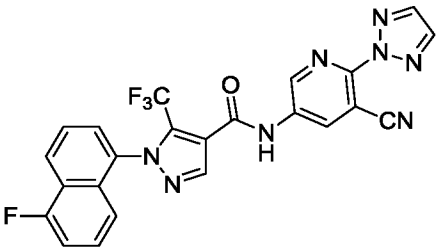
C. 1-(5-Фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 122c



, 122c

Розчин етил 1-(5-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 122b (100 мг, 0,27 ммоль), LiOH (22,23 мг, 0,53 ммоль) у MeOH (10 мл), THF (10 мл) і воді (10 мл) перемішували при кт протягом 3 год. До суміші додавали 5 % $KHSO_4$ для доведення pH до 3~4. До суміші додавали воду (100 мл) й етилацетат (100 мл). Органічний шар промивали соляним розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 122c (вихід 90 мг, 94,1 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС (IEP) m/z M+H: 324,8.

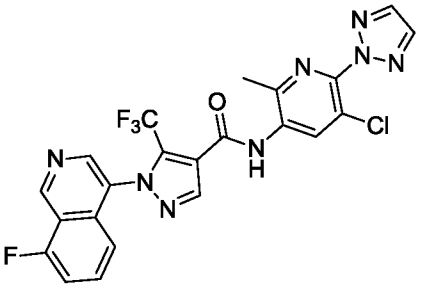
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(5-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H піразол-4-карбоксамід, сполука 122



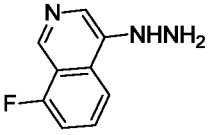
$POCl_3$ (76,46 мг, 0,50 ммоль) додавали до розчину 1-(5-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 122c (90 мг, 0,25 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу (46,42 мг, 0,25 ммоль), піридину (49,30 мг, 0,62 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл). Суміш перемішували при кт протягом 2 год., до суміші додавали 50 мл води й 50 мл CH_2Cl_2. Органічний шар промивали соляним розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 47 % до 77 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (вихід 33,5 мг, 26,5 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 492,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 9,08 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,86 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 8,32 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,28 (с, 2 H), 7,90 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,74–7,83 (м, 1 H), 7,60 (тд, J=8,10, 5,62 Гц, 1 H), 7,49 (дд, J=10,47, 7,61 Гц, 1 H), 6,93 (д, J=8,38 Гц, 1 H).

Приклад 123

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 123



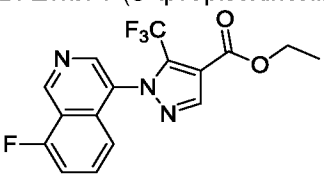
A. 8-Фтор-4-гідразинілізохінолін, 123a



, 123a

Суміш $\{Pd(цинаміл)Cl\}_2$ (68,76 мг, 0,13 ммоль) і Mor-DalPhos (123,06 мг, 0,27 ммоль) у діоксані (10 мл) вакуумували з аргоном (4×). Отриманий прозорий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній темп. в атмосфері аргону протягом 10 хв. До суміші додавали 4-бром-8-фторізохінолін (600 мг, 2,65 ммоль) і t-BuONa (509,63 мг, 5,31 ммоль) і суміш вакуумували з аргоном (4×). Отриману реакційну суміш жовтого кольору перемішували при кімнатній темп. протягом 5 хв і потім обробляли гідразин гідратом (271,18 мг, 5,31 ммоль) за допомогою шприца. Реакційну суміш вакуумували з аргоном (4×). Потім суміш перемішували при 50 °C в атмосфері аргону протягом 2 год. Суміш фільтрували й промивали етилацетатом (50 мл × 3), фільтрат збирали й концентрували з отриманням неочищеної сполуки 123a (вихід 510 мг, > 100 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

B. Етил 1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 123b

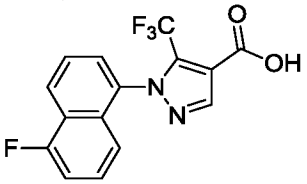


, 123b

Розчин 8-фтор-4-гідразинілізохіноліну, 123a (510 мг, 2,88 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (1037,0 мг, 4,32 ммоль), триетиламіну (872,17 мг, 8,64 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 12 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 20:1 до 5:1). Бажані фракції збирали, і розчинник

концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 123b (вихід 510 мг, 40,7 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 353,9.

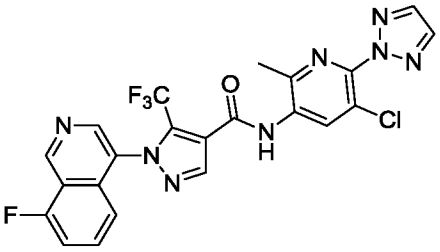
C. 1-(8-Фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 123c



, 123c

Розчин етил 1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 123b (510 мг, 1,17 ммоль), LiOH (98,21 мг, 2,34 ммоль) у THF (20 мл) і воді (20 мл) перемішували при кт протягом 2 год. До суміші додавали 5 % $KHSO_4$ для доведення pH до 3~4. До суміші додавали воду (100 мл) й етилацетат (100 мл). Органічний шар промивали соляним розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 123c (420 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС (IEP) m/z M+H: 325,9.

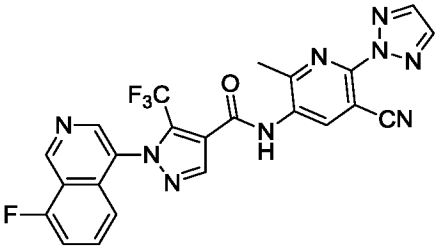
D. N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 123



$POCl_3$ (198,02 мг, 1,29 ммоль) додавали до розчину 1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 123c (210 мг, 0,65 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (162,44 мг, 0,78 ммоль), піридину (127,69 мг, 1,61 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл). Суміш перемішували при кт протягом 3 год., до суміші додавали 50 мл H_2O й 50 мл CH_2Cl_2. Органічний шар промивали соляним розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 37 % до 67 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (вихід 86,0 мг, 25,8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 516,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,66 (с, 1 H), 9,72 (с, 1 H), 8,91 (с, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 8,16 (с, 2 H), 7,94 (тд, J=8,10, 5,62 Гц, 1 H), 7,68 (дд, J=10,36, 7,94 Гц, 1 H), 7,13 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 2,54 (с, 3 H).

Приклад 124

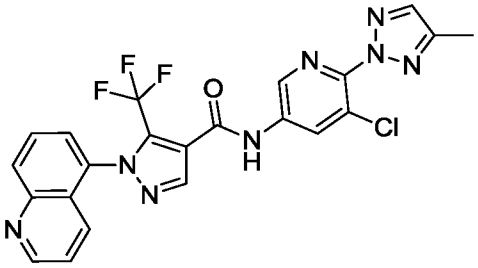
N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 124



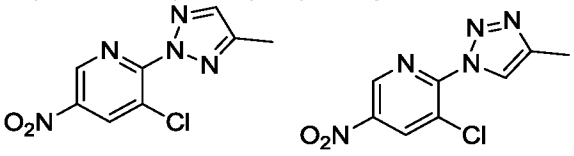
$POCl_3$ (94,27 мг, 0,62 ммоль) додавали до розчину 1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,31 ммоль), 5-аміно-6-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу (73,87 мг, 0,37 ммоль), піридину (60,81 мг, 0,77 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл). Суміш перемішували при кт протягом 3 год., до суміші додавали 50 мл H_2O й 50 мл CH_2Cl_2. Органічний шар промивали соляним розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (вихід 37,6 мг, 24,1 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 507,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,71 (с, 1 H), 9,72 (с, 1 H), 8,91 (с, 1 H), 8,64 (д, J=15,88 Гц, 2 H), 8,29 (с, 2 H), 7,90–7,98 (м, 1 H), 7,64–7,72 (м, 1 H), 7,13 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 2,64 (с, 3 H).

Приклад 125

N-(5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 125



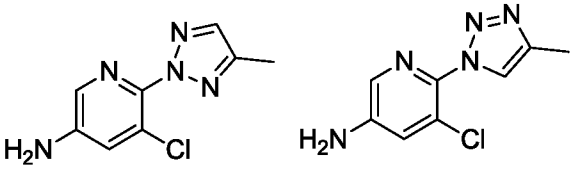
A. Суміш 3-хлор-2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-нітропіридину й 3-хлор-2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-нітропіридину, 125a



, 1a

Розчин 4-метил-1H-1,2,3-триазолу (500 мг, 6,02 ммоль), 2,3-дихлор-5-нітропіридину (1277,42 мг, 6,62 ммоль), K_2CO_3 (2491,22 мг, 18,05 ммоль) у CH_3CN (5 мл) перемішували при кт протягом 12 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 20:1 до 1:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 125a (вихід 1,1 г, 76,3 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 239,7.

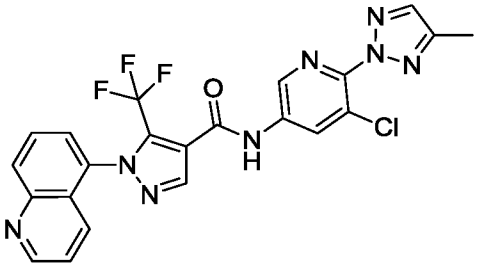
B. Суміш 5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну й 5-хлор-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-аміну, 125b



, 125b

Zn (1491,96 мг, 22,95 ммоль) додавали до розчину суміші 3-хлор-2-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-нітропіридину й 3-хлор-2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-нітропіридину, 125a (1,1 г, 2,30 ммоль) у водн. NH_4Cl (30 мл) і H_2O (30 мл). Суміш перемішували при кт протягом 16 год. До суспензії додавали водн. $NaHCO_3$ для доведення pH до 9~10, і суміш фільтрували через шар діатомової землі. Осад на фільтрі промивали CH_2Cl_2 (100 мл × 3). Об'єднані фільтрати промивали соляним розчином (200 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням суміші 5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридину-3-аміну й 5-хлор-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-аміну, 125b (1 г) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. РХМС (IEP) m/z M+H: 209,7.

C. N-(5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 125

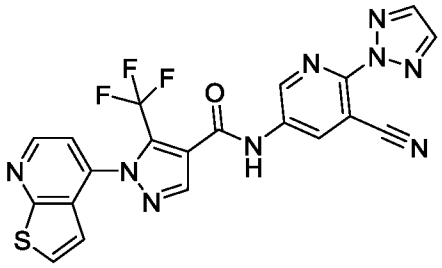


$POCl_3$ (182,86 мг, 1,19 ммоль) додавали до розчину 125b (300 мг, 0,72 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (183,19 мг, 0,60 ммоль), піридину (117,91 мг, 1,49 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл). Суміш перемішували при кт протягом 2 год., до суміші додавали 50 мл H_2O й 50 мл CH_2Cl_2. Органічний шар промивали соляним розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 %

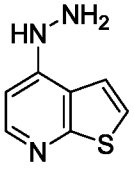
HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (вихід 208 мг, 69,8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 499,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,45 (с, 1 H), 9,06 (т, J=2,54 Гц, 1 H), 8,89 (с, 1 H), 8,60–8,75 (м, 2 H), 8,33 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,88–8,03 (м, 3 H), 7,68 (д, J=2,65 Гц, 2 H), 2,34 (с, 3 H).

Приклад 126

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 126



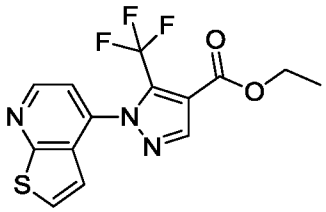
A. 4-Гідразинілтієно[2,3-b]піридин, 126a



, 126a

Розчин 4-хлортієно[2,3-b]піридину (600 мг, 3,54 ммоль) у гідразині (5 мл, 98 %) перемішували при 100 °C протягом ночі. Тверду речовину фільтровували й промивали 2 мл води. Тверду речовину збирали й сушили з отриманням 126a (вихід 550 мг, 88,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 165,9.

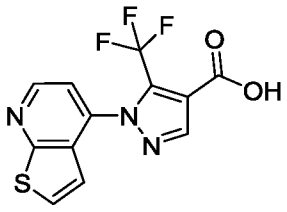
B. Етил 1-(тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 126b



, 126b

Розчин 4-гідразинілтієно[2,3-b]піридину (300 мг, 1,70 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (613,23 мг, 2,55 ммоль) в EtOH (5 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 20/80). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 126b (вихід 500 мг, 86,1 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

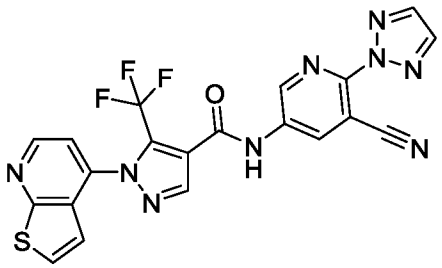
C. 1-(Тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 126c



, 126c

Розчин етил 1-(тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 126b (150 мг, 0,44 ммоль), LiOH (18,44 мг, 0,44 ммоль) в EtOH/H_2O (2/1, 2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали 1 N розчин HCl для нейтралізації реакційного розчину. Суміш екстрагували етилацетатом (5 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням 126c (137 мг, неочищений продукт) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 313,9.

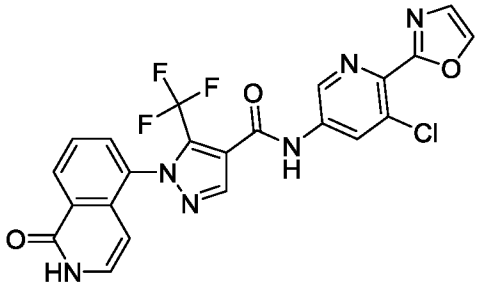
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 126



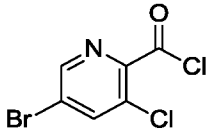
Оксихлорид фосфору (41,66 мкл, 0,45 ммоль) додавали до розчину 1-(тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 126c (70 мг, 0,22 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотінонітрилу (62,40 мг, 0,34 ммоль), піридину (180,73 мкл, 2,24 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., до суміші додавали 5 мл H_2O. Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Mg_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 42 % до 72 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (50 мг, 46,4 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 481,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,17 (д, J=6,17 Гц, 1 H), 7,73 (д, J=5,07 Гц, 1 H), 8,13 (д, J=6,17 Гц, 1 H), 8,31 (с, 2 H), 8,62 (с, 1 H), 8,84 (д, J=4,85 Гц, 1 H), 8,87 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,08 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,36 (с, 1 H).

Приклад 127

N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 127



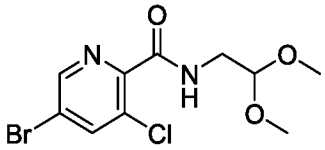
A. 5-Бром-3-хлорпіколіноїлхлорид, 127a



, 127a

5-Бром-3-хлорпіколінову кислоту (15 г, 63,44 ммоль) суспендували в CH_2Cl_2 (250 мл) і перемішували при 0 °C. По краплях додавали оксалілхлорид (15 мл, 176,09 ммоль), потім додавали DMF (по краплях). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. і перемішували при 20 °C протягом 1 год. Жовтий розчин концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки (17 г) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

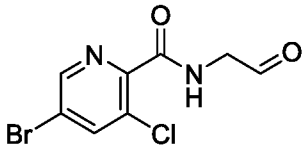
B. 5-Бром-3-хлор-N-(2,2-диметоксіетил)піколінамід, 127b



, 127b

5-Бром-3-хлорпіколіноїлхлорид (17 г, 66,69 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (250 мл) і по краплях додавали до суміші 2,2-диметоксіетанаміну (14,02 г, 133,39 ммоль) і TEA (13,50 г, 133,39 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 год., додавали H_2O (300 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (300 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної речовини в вигляді олії коричневого кольору, яку очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: CH_2Cl_2/етилацетат від 100/0 до 80/20). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (16 г, 74,1 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

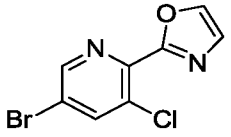
C. 5-Бром-3-хлор-N-(2-оксоетил)піколінамід, 127c



, 127c

До розчину 5-бром-3-хлор-N-(2,2-диметоксіетил)піколінаміду (16 г, 49,45 ммоль) у MeCN (160 мл) додавали 2 N HCl (160 мл). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 16 год. pH реакційної суміші доводили до 7,5 за допомогою насич. $NaHCO_3$, екстрагували EtOAc (200 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту (12 г, 87,5 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 278,8.

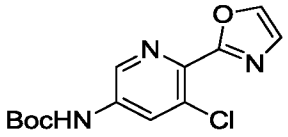
D. 2-(5-Бром-3-хлорпіридин-2-іл)оксазол, 127d



, 127d

5-Бром-3-хлор-N-(2-оксоетил)піколінамід (12 г, 43,24 ммоль) розчиняли в діоксані (200 мл) і додавали оксихлорид фосфору (19,89 г, 129,73 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 6 год. Реакційну суміш виливали в воду (800 мл), перемішували при кт протягом 0,5 год., потім екстрагували EtOAc (400 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням олії чорного кольору. Олію чорного кольору очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,5 г, 13,3 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 258,9.

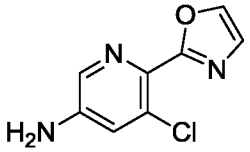
E. трет-Бутил (5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамат, 127e



, 127e

2-(5-Бром-3-хлорпіридин-2-іл)оксазол (1,5 г, 5,78 ммоль) і трет-бутил карбамат (1,35 г, 11,56 ммоль) розчиняли в діоксані (30 мл), додавали $Pd_2(dba)_3$ (264,67 мг, 0,29 ммоль), Xantphos (333,48 мг, 0,58 ммоль) і карбонат цезію (3,77 г, 11,56 ммоль) і продували N_2 протягом 1 хв. Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 16 год. Об'єднану суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (50 мл × 3). Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 40/60). Бажану фракцію збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (970 мг, 61,4 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 296,1.

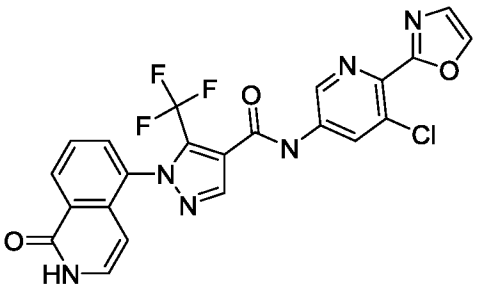
F. 5-Хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-амін, 127f



, 127f

трет-Бутил (5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамат (970 мг, 3,28 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл) і додавали HCl/діоксан (5,4 мл, 21,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору й доводили до pH 8 з використанням насич. Na_2CO_3, екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту (650 мг, 95,4 %) у вигляді олії жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 196,1.

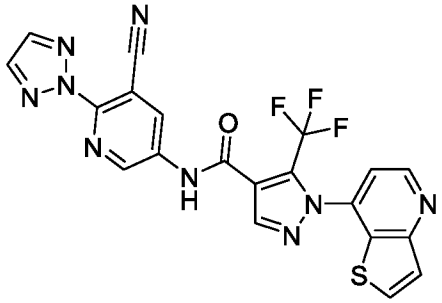
G. N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 127



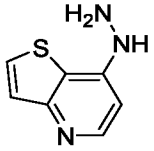
1-(1-Оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (876,66 мг, 2,25 ммоль), 5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-амін (400 мг, 2,05 ммоль) і піридин (970,52 мг, 12,27 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (40 мл) і додавали оксихлорид фосфору (940,66 мг, 6,14 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 34 % до 54 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (240 мг, 23,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 500,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ= 11,64 (шир. д, J=5,3 Гц, 1H), 11,29 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,63–8,53 (м, 2H), 8,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,95 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,30 (т, J=6,6 Гц, 1H), 5,66 (д, J=7,3 Гц, 1H).

Приклад 128

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 128



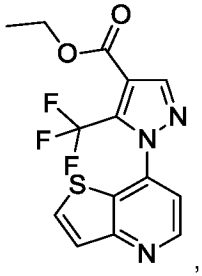
A. 7-Гідразинілтієно[3,2-b]піридин, 128a



, 128a

7-Хлортієно[3,2-b]піридин (180 мг, 1,06 ммоль) у $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (7 мл) піддавали реакції при 26 °C протягом 16 год. Суміш екстрагували 20 × 3 мл CH_2Cl_2, розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням бажаної сполуки.

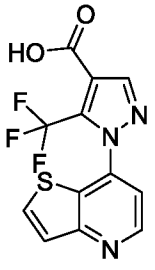
B. Етил 1-(тієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 128b



, 128b

7-Гідразинілтієно[3,2-b]піридин (90 мг, 0,55 ммоль) додавали до розчину етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (196,25 мг, 0,82 ммоль) в EtOH (5 мл) піддавали реакції при 80 °C протягом 3 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, потім очищали за допомогою FFS (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 60:40). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді олії коричневого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 342,2.

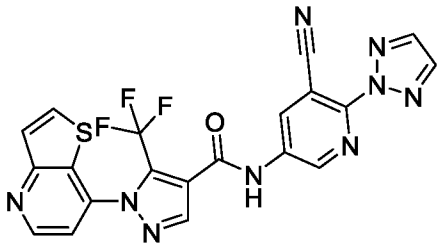
C. 1-(Тієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 128c



, 128c

NaOH (25,23 мг, 0,63 ммоль) додавали до розчину етил 1-(тієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (75 мг, 0,21 ммоль) в EtOH/H_2O=1:1 (3 мл) піддавали реакції при 28 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням бажаної сполуки. РХМС (IEP) m/z M+1: 314,2.

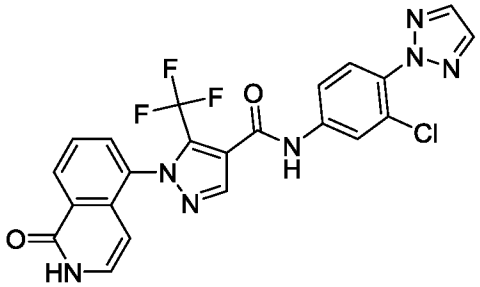
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 128



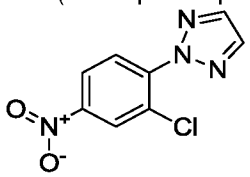
1-(Тієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (65 мг, 0,19 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (42,76 мг, 0,23 ммоль), $POCl_3$ (35,21 мг, 0,23 ммоль) розчиняли в DCM (2 мл) і додавали піридин (45,41 мг, 0,57 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год., додавали насич. NH_4Cl (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної речовини в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 73 % до 43 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (46 мг, 49,7 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 481,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,67 (шир. д, J=4,63 Гц, 1 H), 7,75 (д, J=5,51 Гц, 1 H), 8,21–8,38 (м, 1 H), 8,23–8,37 (м, 2 H), 8,74 (с, 1 H), 8,87–8,96 (м, 2 H), 9,14 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,66 (с, 1 H).

Приклад 129

N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 129



A. 2-(2-Хлор-4-нітрофеніл)-2H-1,2,3-триазол, 129a

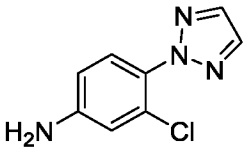


, 129a

Додавали 2-хлор-1-фтор-4-нітробензол (3 г, 17,09 ммоль), 1H-1,2,3-триазол (1,30 г, 18,80 ммоль) і карбонат калію (3,54 г, 25,63 ммоль) у DMF (50 мл) і перемішували при 55 °C протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Додавали насич. NH_4Cl (100 мл) і екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного

продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 60/40) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1,9 г, 49,5 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8,49 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,5, 8,8 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,95–7,91 (м, 1H).

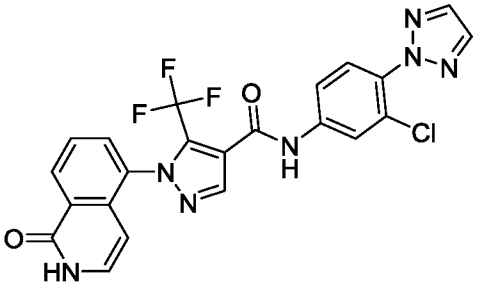
B. 3-Хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)анілін, 129b



, 129b

2-(2-Хлор-4-нітрофеніл)-2H-1,2,3-триазол (1,9 мг, 8,46 ммоль) розчиняли в THF (20 мл), додавали Fe (2,83 г, 50,76 ммоль), NH_4Cl (2,72 мг, 50,76 ммоль) і H_2O (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (30 мл × 3). Фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки (1,5 г, 89,5 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 194,8.

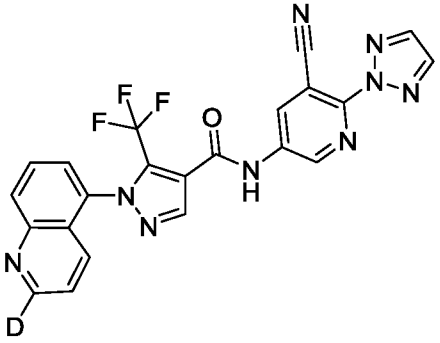
C. N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; 129



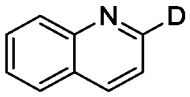
1-(1-Оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (300 мг, 0,77 ммоль), 3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)анілін (182,95 мг, 0,92 ммоль) і піридин (608,89 мг, 7,70 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (15 мл) і додавали оксихлорид фосфору (354,09 мг, 2,31 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 40 % до 40 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (135 мг, 34,8 %). PXMC (IEP) m/z M+1: 499,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ= 11,64 (шир. д, J=5,5 Гц, 1H), 11,02 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (т, J=6,6 Гц, 1H), 5,67 (д, J=7,1 Гц, 1H).

Приклад 130

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 130



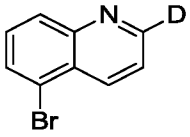
A. 2-D-хінолін, 130a



, 130a

Розчин хінолін-2-карбонової кислоти (1,5 г, 8,66 ммоль), карбонату срібла (I) (238,85 мг, 0,87 ммоль) і дейтероксиду (9 мл) в DMSO (45 мл) перемішували при 140 °C протягом 16 год. Отриману реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді безбарвної олії, яку очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 100:0 до петролейного етеру:етилацетату = 0:100) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,88 г, 78,049 %) у вигляді безбарвної олії.

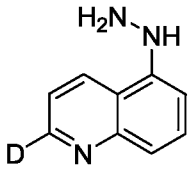
B. 5-бром-2D-хінолін, 130b



, 130b

1-Бромпіролідин-2,5-діон (1,203 г, 6,76 ммоль) додавали до розчину 2-D-хіноліну (0,88 г, 6,76 ммоль) у конц. H_2SO_4 (15 мл). Реакційну суміш виливали на 75 мл подрібненого льоду, pH доводили до 9,0 з використанням конц. водн. NH_3, лужну суспензію екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні фракції промивали 1,0 M NaOH, потім водою, сушили ($MgSO_4$), фільтрували, концентрували з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 100:0 до 0:100) з утворенням продукту відносно високої чистоти, який очищали препаративною ВЕРХ (від 10 % до 40 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію) й ліофілізували з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (390 мг, 27,6 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 8,70 (1 H, д, J=8,78 Гц), 8,18 (1 H, д, J=8,53 Гц), 8,09 (1 H, д, J=7,53 Гц), 7,77–7,87 (2 H, м).

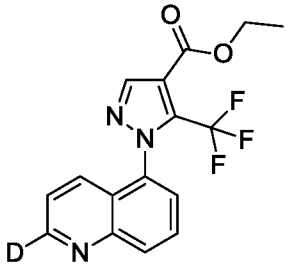
C. 2-D-5-Гідразинілхінолін, 130c



, 130c

Димер паладію(II)(пі-цинаміл) хлориду (24,78 мг, 0,048 ммоль) і 4-(2-(ди((3S, 5S, 7S)-адамантан-1-іл)фосфін)феніл)морфолін (44,35 мг, 0,096 ммоль) додавали до діоксану (10 мл), негайно продували N_2. Отриманий розчин перемішували при кімнатній темп. в атмосфері N_2 протягом 10 хв, і потім завантажували 2-метилпропан-2-олат натрію (183,88 мг, 1,91 ммоль) і 5-бром-2-D-фторізохінолін (200 мг, 0,96 ммоль). Реакційну посудину герметизували і продували N_2. Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній темп. протягом 5 хв і потім обробляли гідразин гідратом (95,78 мг, 1,91 ммоль) за допомогою шприца. Реакційну суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N_2 протягом 1,5 год. Суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (140 мг, 91,4 %), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

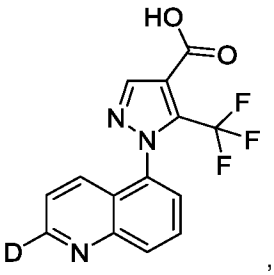
D. Етил 1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 130d



, 130d

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (1,05 г, 4,37 ммоль), 2-D-5-гідразинілхіноліну (140 мг, 0,87 ммоль) й етанолу (10 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100/0 до 50/50) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,26 г, 87,7 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 336,9.

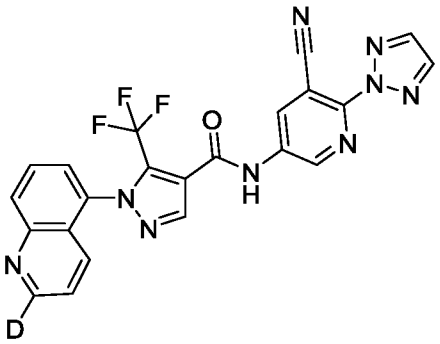
D. 1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 130e



, 130e

Гідроксид натрію (45,96 мг, 1,15 ммоль) додавали до розчину етил 1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (260 мг, 0,77 ммоль) у THF/H_2O=3:1 (12 мл). Суміш піддавали реакції при кімнатній температурі протягом 16 год., розчинник концентрували в умовах зниженого тиску й до суміші додавали 20 мл H_2O. Суміш підкислювали 1 М хлористоводневою кислотою до pH 5 й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним $MgSO_4$ і фільтрували. Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (200 мг, 84,695 %).

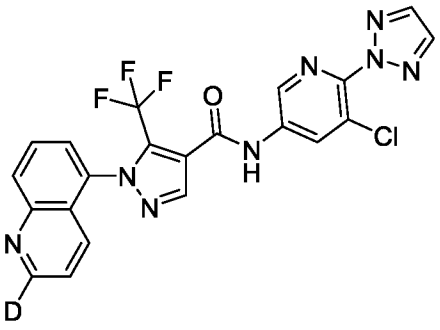
F. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 130



1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (100 мг, 0,32 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (60,40 мг, 0,32 ммоль), піридин (0,13 мл, 1,62 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (0,12 мл, 1,30 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл), й екстрагували суміш CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 21 % до 51 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (45 мг, 28,8 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 477,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 12,20 (1 H, с), 9,93 (1 H, д, J=2,51 Гц), 9,71 (1 H, д, J=2,51 Гц), 9,43 (1 H, с), 9,12–9,18 (3 H, м), 8,73–8,84 (2 H, м), 8,42–8,53 (2 H, м).

Приклад 131

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 131

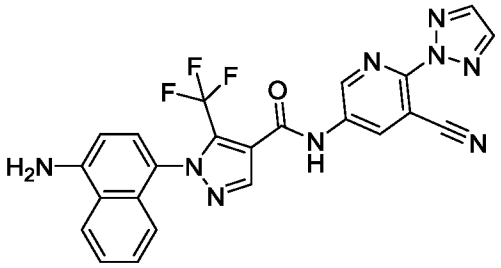


1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (240,00 мг, 0,78 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін (152,31 мг, 0,78 ммоль), піридин (0,31 мл, 3,89 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (0,285 мл, 3,12 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням

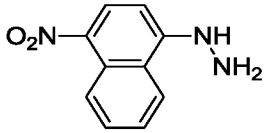
неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 25 % до 55 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (183 мг, 48,4 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 485,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,40 (1 H, с), 8,91 (1 H, д, J=2,01 Гц), 8,72 (1 H, д, J=2,01 Гц), 8,66 (1 H, с), 8,36 (1 H, д, J=8,28 Гц), 8,21 (2 H, с), 7,93–8,05 (2 H, м), 7,64–7,74 (2 H, м).

Приклад 132

1-(4-Амінонафталін-1-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 132



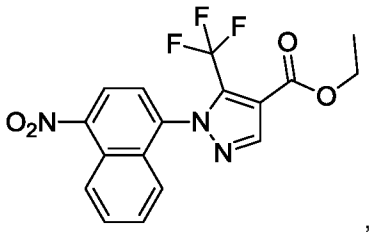
A. (4-Нітронафталін-1-іл)гідразин, 132a



, 132a

До розчину 1-фтор-4-нітронафталіну (670 мг, 3,51 ммоль) в iPrOH(20 мл) додавали $N_2H_4 \cdot H_2O$ (460 мг, 9,19 ммоль) і нагрівали його до 60 °C протягом 2 год. Після охолодження до КТ збирали твердий продукт, промивали H_2O (5 мл) й EtOH (5 мл), а потім сушили під вакуумом з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтуватого кольору (500 мг, 70,2 %).

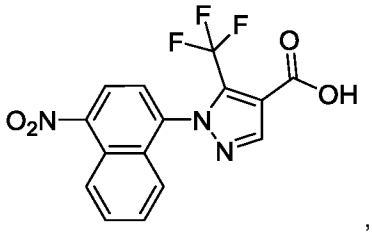
B. Етил 1-(4-нітронафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 132b



, 132b

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (827,39 г, 3,445 ммоль), (4-нітронафталін-1-іл)гідразину (500 мг, 2,461 ммоль) й етанолу (30 мл) перемішували при 25 °C протягом 2 год. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100/0 до 0/100) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,8 г, 85,7 %) у вигляді олії жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 380,0.

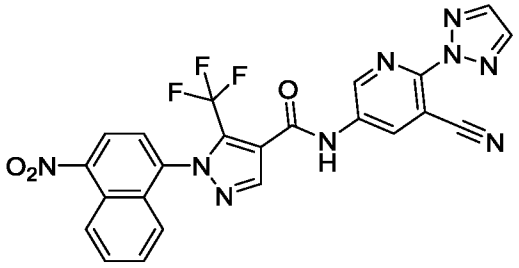
C. 1-(4-Нітронафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 132c



, 132c

Гідроксид натрію (126,54 мг, 3,16 ммоль) додавали до розчину етил 1-(4-нітронафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (800 мг, 2,11 ммоль) у THF/H_2O=1:1 (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., розчинник концентрували в умовах зниженого тиску й до суміші додавали 20 мл H_2O. Суміш підкислювали з використанням 1 М хлористоводневої кислоти до pH 5 й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (630 мг, 85,0 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 352,0.

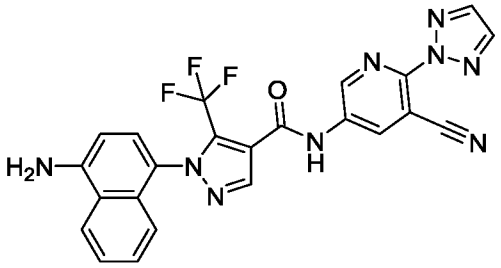
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-нітронафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 132d



, 132d

1-(4-Нітронафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (400 мг, 1,14 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (212,02 мг, 1,14 ммоль), піридин (0,46 мл, 5,69 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) і додавали оксихлорид фосфору (0,42 мл, 4,56 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100/0 до 0/100) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,41 г, 61,7 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 520,1.

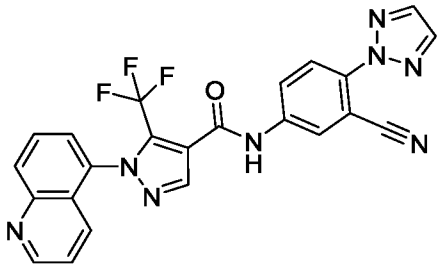
E. 1-(4-Амінонафталін-1-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 132



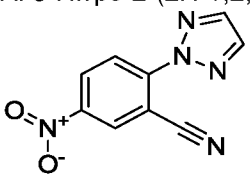
Додавали Fe (196,27 мг, 3,52 ммоль) і NH_4Cl (188,0 мг, 3,52 ммоль) до суміші N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-нітронафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (410 мг, 0,70 ммоль) у THF (20 мл), H_2O (10 мл), MeOH (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 2 год., фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (20 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного твердого продукту коричневого кольору, який очищали препаративною ВЕРХ (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (220 мг, 63,4 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 490,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,39 (1 H, с), 9,10 (1 H, д, J=2,20 Гц), 8,88 (1 H, д, J=2,43 Гц), 8,49 (1 H, с) 8,30 (2 H, с), 8,15–8,24 (1 H, м), 7,44–7,53 (2 H, м), 7,40 (1 H, д, J=7,94 Гц), 6,86–6,93 (1 H, м), 6,78 (1 H, д, J=8,16 Гц).

Приклад 133

N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 133



A. 5-Нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил, 133a

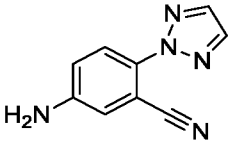


, 133a

2-Фтор-5-нітробензонітрил (500 мг, 3,01 ммоль), 1H-1,2,3-триазол (228,68 мг, 3,31 ммоль) і карбонат калію (832,02 мг, 6,02 ммоль) додавали до MeCN (10 мл) і перемішували при 25 °C

протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували й залишок промивали EtOAc (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного твердого продукту жовтого кольору, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер/етилацетат від 100:0 до 70:30) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (600 мг, 92,6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8,72 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,55 (дд, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,03 (с, 2H).

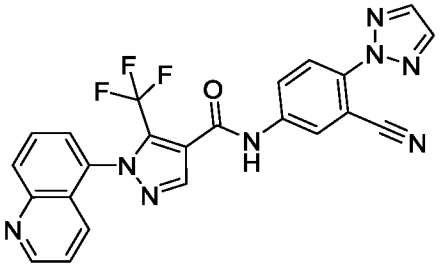
B. 5-Аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил, 133b



133b

5-Нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил (600 мг, 2,79 ммоль), розчиняли в THF (10 мл), додавали Fe (1,25 мг, 22,31 ммоль), NH_4Cl (1,19 г, 22,31 ммоль) і H_2O (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 4 год., фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (20 мл × 3). Фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (440 мг, 82,1 %) у вигляді олії жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 186,1. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 8,08 (с, 2H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=2,6, 8,8 Гц, 1H), 5,98 (с, 2H).

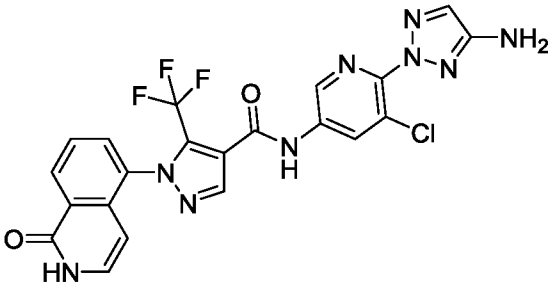
C. N-(3-Ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 133



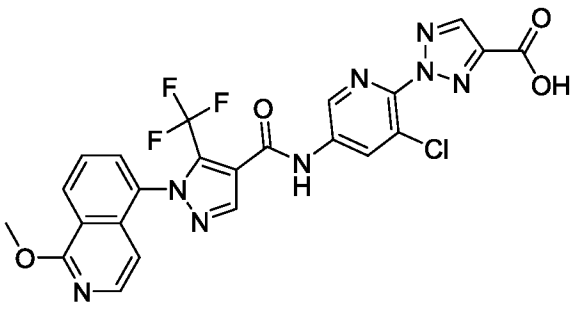
5-Аміно 2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрил (110,98 мг, 0,58 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (120 мг, 0,39 ммоль) і піридин (45,7 мг, 0,58 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (88,58 мг, 0,58 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (87 мг, 47,8 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 474,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,22 (с, 1H), 9,11 (дд, J=1,9, 3,9 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,26–8,21 (м, 1H), 8,17–8,11 (м, 1H), 8,05–7,98 (м, 1H), 7,98–7,94 (м, 1H), 7,76–7,68 (м, 2H).

Приклад 134

N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 134



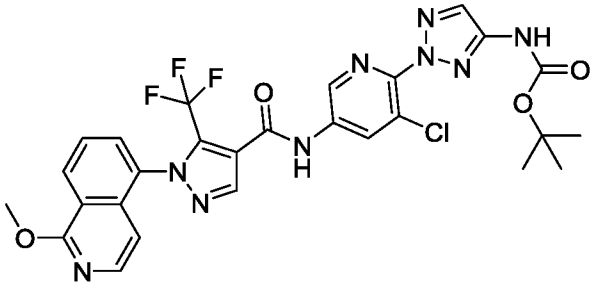
A. 2-(3-Хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота, 134a



, 134a

NaOH (72,62 мг, 1,82 ммоль) додавали до розчину метил 2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (600 мг, 0,91 ммоль) у THF/H_2O=1:1 (10 мл), піддавали реакції при 23 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, до суміші додавали 1 M розчин HCl для доведення до pH 5 з утворенням твердої речовини. Тверду речовину збирали з отриманням продукту. РХМС (IEP) m/z M+1: 530,9.

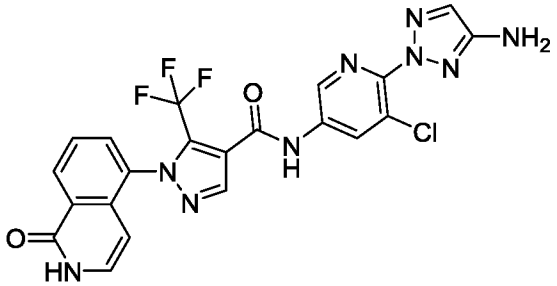
B. трет-Бутил(2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбамат, 134b



, 134b

До розчину 2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (500 мг, 0,82 ммоль) у t-BuOH (10 мл) додавали DPPA (271,3 мг, 0,99 ммоль) і TEA (249,4 мкл, 2,47 ммоль) в атмосфері N_2. Суміш перемішували при 80 °C протягом ночі, додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували EtOAc (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 2:1 до петролейного етеру/етилацетату = 1:2). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 630,0.

C. N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 134

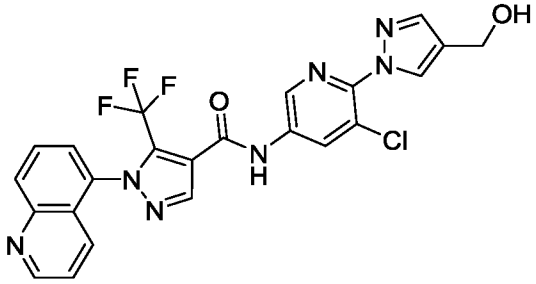


До трет-бутил (2-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбамату (180 мг, 0,27 ммоль) і конц. HCl (2 мл) додавали i-PrOH (4 мл), перемішували при 60 °C протягом 2 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору, який очищали препаративною ВЕРХ (від 72 % до 42 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксиду амонію) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (64 мг, 44,3 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 515,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,47 (с, 2 H), 5,64 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,27 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,31 (с, 1 H), 7,65 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,92 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 8,42 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,54 (с, 1 H), 8,56 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,77 (д, J=2,21 Гц, 1 H).

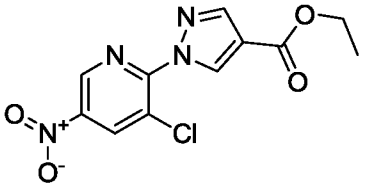
Приклад 135

N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-

карбоксамід, сполука 135



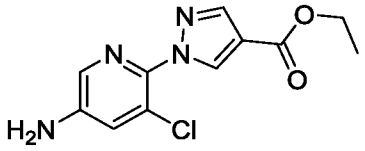
A. Етил 1-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 135a



, 135a

2,3-Дихлор-5-нітропіридин (500 мг, 2,59 ммоль), етил 1H-піразол-4-карбоксилат (435,7 мг, 3,11 ммоль) і карбонат цезію (1,01 мг, 3,11 ммоль) додавали до MeCN (10 мл) і перемішували при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували й залишок промивали EtOAc (20 мл × 3). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (петролейний етер/етилацетат від 100:0 до 70:30) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (650 мг, 84,6 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

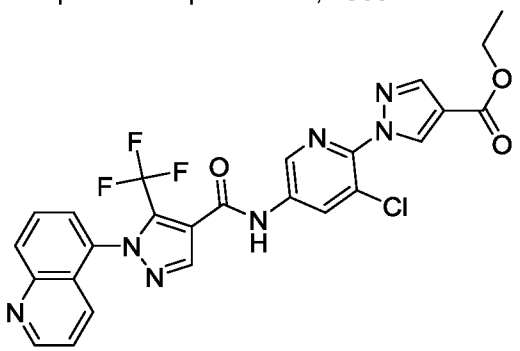
B. Етил 1-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 135b



, 135b

Етил 1-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат (650 мг, 2,19 ммоль) розчиняли в THF (10 мл), додавали Fe (856,5 мг, 15,34 ммоль), NH_4Cl (820,4 мг, 15,34 ммоль) і H_2O (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (20 мл × 3). Фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (440 мг, 64,5 %) у вигляді олії жовтого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 267,1.

C. Етил 1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 135c

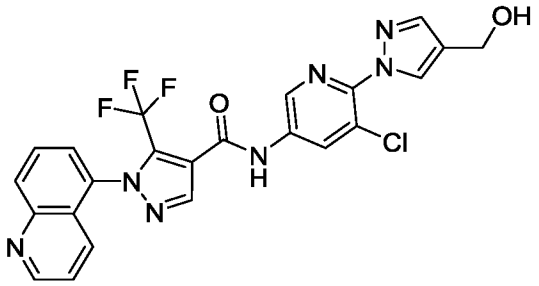


, 135c

Етил 1-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат (293,93 мг, 0,94 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (220 мг, 0,71 ммоль) і піридин (83,77 мг, 1,06 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) і додавали оксихлорид фосфору (162,39 мг, 1,06 ммоль). Суміш перемішували при 30 °C протягом 16 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (40 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (40 мл × 2). Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент:

петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки (120 мг, 22,9 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 556,2.

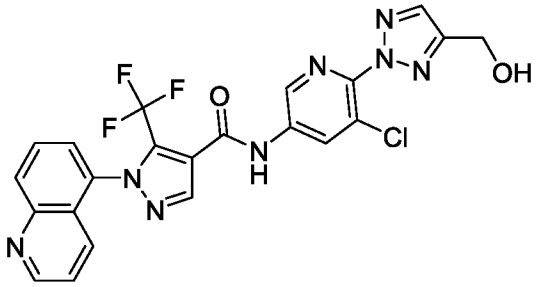
D. N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 135



Етил 1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат (120 мг, 0,20 ммоль) розчиняли в THF (20 мл) і перемішували при 0 °C, порціями додавали гідрид літію алюмінію(III) (68,24 мг, 1,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 1 год. Додавали H_2O (20 мл) й екстрагували EtOAc (40 мл × 2). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 22 % до 52 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (35 мг, 33,6 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 513,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,56 (шир. с, 1H), 9,08 (шир. с, 1H), 8,91 (шир. с, 1H), 8,73 (шир. с, 1H), 8,63 (шир. с, 1H), 8,35 (шир. д, J=7,9 Гц, 1H), 8,09 (шир. с, 1H), 7,96 (шир. дд, J=6,9, 18,2 Гц, 2H), 7,81–7,62 (м, 3H), 4,43 (шир. с, 2H).

Приклад 136

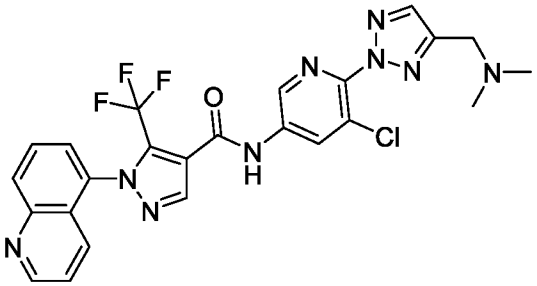
N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 136



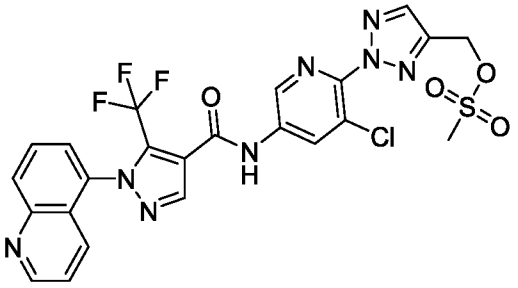
Метил 2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (86 мг, 0,079 ммоль) розчиняли в THF (5 мл) при 0 °C, порціями додавали $LiAlH_4$ (84 мг, 2,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 18 год., потім додавали H_2O (10 мл) і суміш екстрагували EtOAc (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 76 % до 46 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (17,3 мг, 5,0 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 514,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,63 (с, 2 H), 7,69–7,83 (м, 2 H), 7,94–8,09 (м, 3 H), 8,37 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,63–8,73 (м, 2 H), 8,91 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,11 (дд, J=3,97, 1,54 Гц, 1 H), 11,51 (с, 1 H).

Приклад 137

N-(5-хлор-6-(4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 137



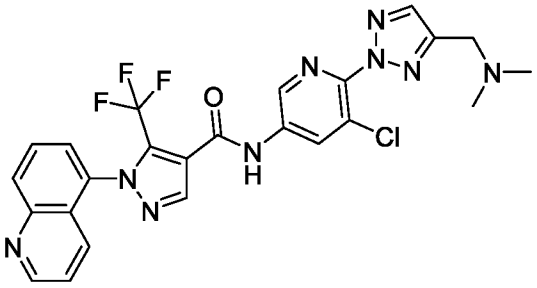
A. (2-(3-Хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил метансульфонат, 137a



, 137a

N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (420 мг, 0,79 ммоль) у CH_2Cl_2 (8 мл) охолоджували до 0 °C. Додавали триетиламін (239,84 мг, 2,37 ммоль), потім по краплях додавали метансульфоніл хлорид (135,75 мг, 1,19 ммоль) і перемішували при 0 °C протягом 1 год. Суміш концентрували, сушили й використовували безпосередньо на наступній стадії.

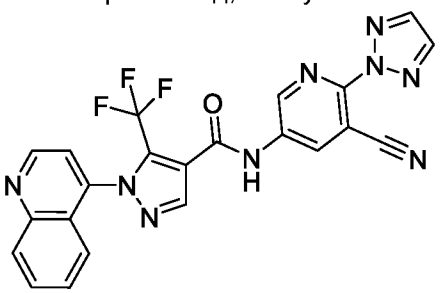
B. N-(5-хлор-6-(4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 137



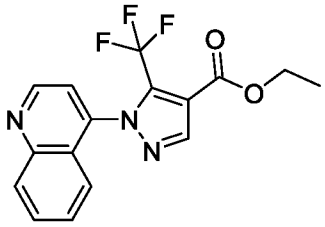
До (2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил метансульфонату (250 мг, 0,40 ммоль) додавали Me_2NH у THF (1 M) (20 мл). Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 84 % до 54 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (201 мг, 92,7 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 514,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 2,99 (с, 6 H), 4,64 (с, 2 H), 8,17–8,26 (м, 3 H), 8,33–8,41 (м, 1 H), 8,48–8,60 (м, 2 H), 8,62–8,74 (м, 1 H), 8,77 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,88 (шир. с, 1 H), 9,29–9,48 (м, 1 H).

Приклад 138

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 138



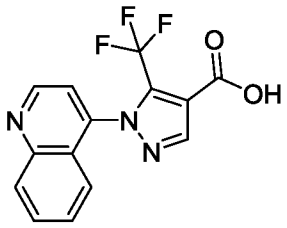
A. Етил 1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 138a



, 138a

Розчин 4-гідразинілхіноліну, 60c (300 мг, 1,89 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (543,15 мг, 2,26 ммоль) в EtOH (5 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням етил 1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (вихід 130 мг, 20,6 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 335,9.

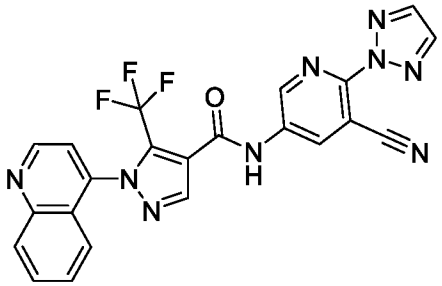
B. 1-(Хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 138b



, 138b

Розчин етил 1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 138a (130 мг, 0,61 ммоль), LiOH (16,27 мг, 0,39 ммоль) в EtOH/H_2O (2/1, 2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., додавали 1 N розчин HCl для нейтралізації реакційного розчину. Суміш екстрагували етилацетатом (5 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, а розчинник концентрували з утворенням 1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 138b (119 мг) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 308,0.

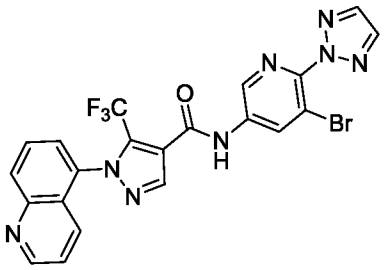
C. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 138



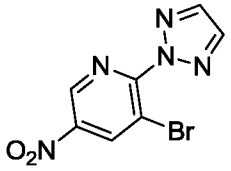
Оксихлорид фосфору (39,44 мкл, 0,42 ммоль) додавали до розчину 1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 138b (67,35 мг, 0,21 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу (59,08 мг, 0,32 ммоль), піридину (171,12 мкл, 2,12 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., до суміші додавали 5 мл H_2O, і додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Mg_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 40 % до 70 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (57 мг, 56,4 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 475,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,33 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,77 (т, J=7,61 Гц, 1 H), 7,91–7,98 (м, 2 H), 8,26 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,32 (с, 2 H), 8,71 (с, 1 H), 8,91 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,13 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,19 (д, J=4,41 Гц, 1 H), 11,47 (с, 1 H).

Приклад 139

N-(5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 139



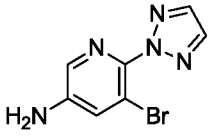
A. 3-Бром-5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин, 139a



, 139a

Розчин 3-бром-2-хлор-5-нітропіридину (1 г, 4,21 ммоль), 1H-1,2,3-триазолу (582 мг, 8,42 ммоль), K_2CO_3 (1,74 мг, 12,64 ммоль) у CH_3CN (30 мл) перемішували при 50 °C протягом 12 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 20:1 до 1:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 3-бром-5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридину, 139a (520 мг, 45,7 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 272,1.

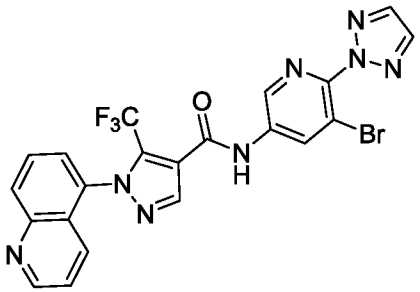
B. 5-Бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 139b



, 139b

Додавали Fe (323,50 мг, 5,78 ммоль) до розчину 3-бром-5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридину, 139a (520 мг, 1,93 ммоль) і NH_4Cl (515,10 мг, 9,63 ммоль) у MeOH(20 мл), THF (20 мл) і H_2O (10 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год., а потім додавали водн. $NaHCO_3$ до суспензії для доведення реакційної суміші до pH 9–10. Отриману суміш фільтрували через шар діатомової землі й відфільтрований осад промивали CH_2Cl_2 (100 мл × 3). Об'єднані фільтрати промивали соляним розчином (200 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 1b (310 мг, 67,1 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку безпосередньо використовували на наступній стадії. РХМС (IEP) m/z M+H: 242,1

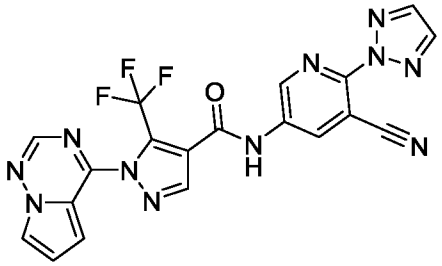
C. N-(5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 139



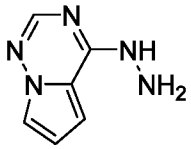
$POCl_3$ (232,263 мг, 1,515 ммоль) додавали до розчину 5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 139b (200 мг, 0,83 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (232,69 мг, 0,76 ммоль), піридину (149,77 мг, 1,89 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл). Суміш перемішували при кт протягом 2 год., до суміші додавали 50 мл H_2O й 50 мл CH_2Cl_2. Органічний шар промивали соляним розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl). Бажані фракції ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (вихід 86,8 мг, 20,8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 528,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,45 (с, 1 H), 9,01–9,12 (м, 1 H), 8,89–8,99 (м, 1 H), 8,78–8,86 (м, 1 H), 8,64–8,72 (м, 1 H), 8,29–8,38 (м, 1 H), 8,15 (с, 2 H), 7,90–8,02 (м, 2 H), 7,69 (д, J=3,09 Гц, 2 H).

Приклад 140

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 140



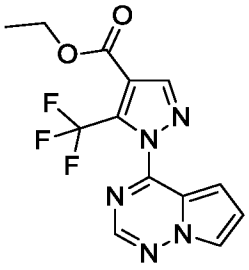
A. 4-Гідразинілпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин, 140a



, 140a

4-Хлорпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин (200 мг, 1,302 ммоль) розчиняли в гідразин гідраті (8 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 2 год. Видаляли розчинник з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (200 мг, 100 %), яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

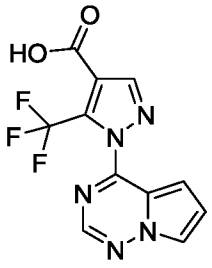
B. Етил 1-(піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 140b



, 140b

4-Гідразинілпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин (200 мг, 1,34 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл), додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (483,08 мг, 2,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год., концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини білого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 60/40) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (200 мг, 43,4 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 326,0.

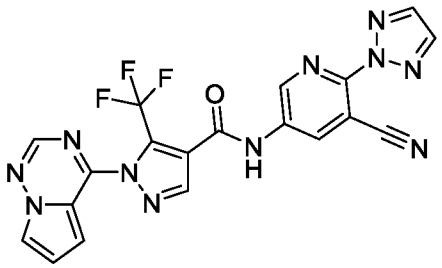
C. 1-(Піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 140c



, 140c

Етил 1-(піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (200 мг, 0,58 ммоль) розчиняли в THF (10 мл) і воді (10 мл). Додавали гідроксид натрію (46,51 мг, 1,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 12 год., доводили до pH 5 з використанням HCl (2 N), й екстрагували EtOAc (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (130 мг, 73,6 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 298,0.

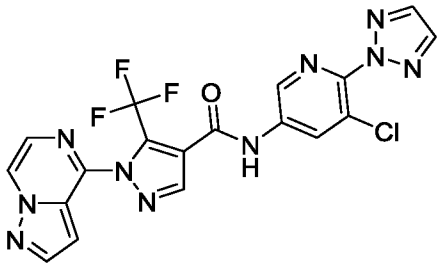
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 140



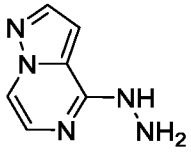
1-(Піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (130 мг, 0,43 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотінонітрил (95,57 мг, 0,51 ммоль), піридин (203,04 мг, 2,57 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (262,38 мг, 1,71 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 4 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (30 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (87,1 мг, 43,5 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 465,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ = 11,52 (с, 1H), 9,00 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,37 (дд, J=1,4, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,28 (дд, J=1,3, 4,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=2,6, 4,4 Гц, 1H).

Приклад 141

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 141



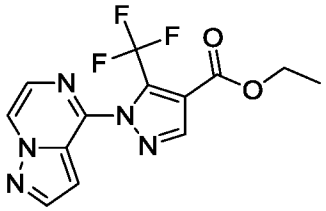
A. 4-Гідразинілізопіразоло[1,5-a]піразин, 141a



, 141a

4-Хлорпіразоло[1,5-a]піразин (300 мг, 1,95 ммоль) розчиняли в гідразин гідраті (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Видаляли розчинник з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (300 мг, 100 %), яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

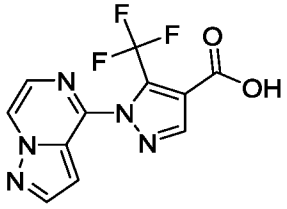
B. Етил 1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 141b



, 141b

4-Гідразинілпіразоло[1,5-a]піразин (300 мг, 2,01 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл), додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (966,16 мг, 4,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год., потім концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 60/40) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (500 мг, 61,2 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 326,0.

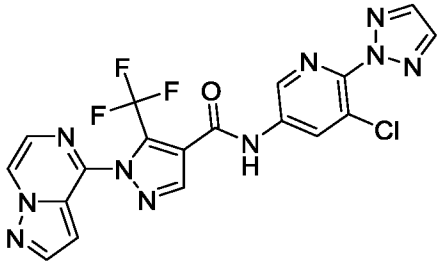
C. 1-(Піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 141c



, 141c

Етил 1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (500 мг, 1,23 ммоль) розчиняли в THF (10 мл) і воді (10 мл). Додавали гідроксид натрію (98,4 мг, 2,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 12 год., потім доводили до pH 5 з використанням HCl (2 N). Суміш екстрагували EtOAc (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (400 мг, 89,2 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 298,2.

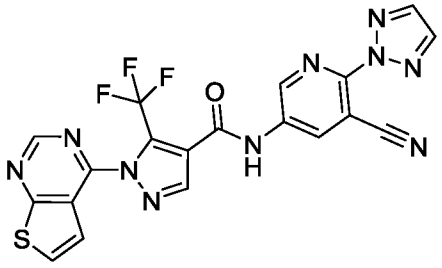
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 141



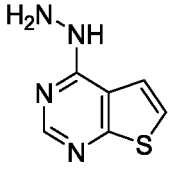
1-(Піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (250 мг, 0,69 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін (161,0 мг, 0,82 ммоль), піридин (325,52 мг, 4,12 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (420,67 мг, 2,74 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 4 год., потім додавали насич. $NaHCO_3$ (50 мл) і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 45 % до 75 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (22,4 мг, 6,6 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 474,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,42 (с, 1 H), 9,05 (дд, J=4,85, 0,88 Гц, 1 H), 8,81 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,63 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 8,37 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,17 (с, 2 H), 7,96 (д, J=4,63 Гц, 1 H), 7,11 (дд, J=2,32, 0,77 Гц, 1 H).

Приклад 142

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-b]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 142



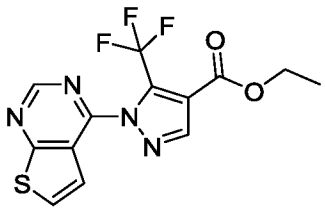
A. 4-Гідразинілтієно[2,3-b]піримідин, 142a



, 142a

Розчин 4-хлортієно[2,3-d]піримідину (450 мг, 2,64 ммоль) у гідразині (5 мл, 98 %) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Твердий продукт фільтрували й промивали 2 мл води. Тверду речовину збирали й сушили з утворенням 4-гідразинілтієно[2,3-b]піримідину, 142a (вихід 400 мг, 91,3 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 166,9.

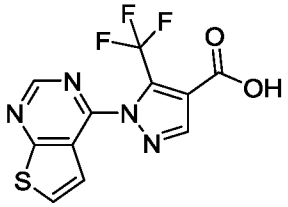
B. Етил 1-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 142b



, 142b

Розчин 4-гідразинілтієно[2,3-d]піримідину, 142a (400 мг, 2,41 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (1040 мг, 4,33 ммоль) в EtOH (5 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням етил 1-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 142b (вихід 700 мг, 85,0 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 343,1.

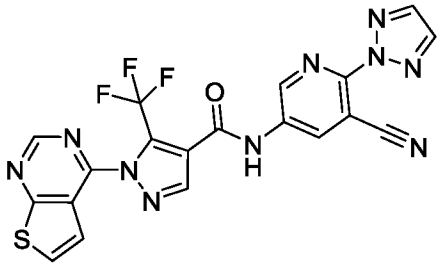
C. 1-(Тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 142c



, 142c

Розчин етил 1-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 142b (120 мг, 0,35 ммоль), $LiOH \cdot H_2O$ (22,07 мг, 0,53 ммоль) в $EtOH/H_2O$ (2/1, 3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали 1 N розчин HCl для нейтралізації реакційного розчину. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням 142c (вихід 90 мг, 81,7 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 314,9.

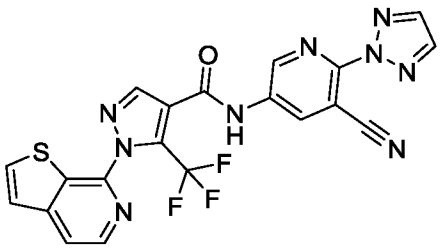
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 142



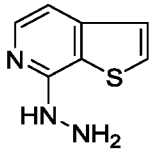
Оксихлорид фосфору (53,39 мкл, 0,57 ммоль) додавали до розчину 1-(тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 142c (90 мг, 0,29 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу (58,65 мг, 0,32 ммоль), піридину (231,64 мкл, 2,86 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., до суміші додавали 5 мл H_2O, і додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3), об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Mg_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 36 % до 66 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (40 мг, 27,9 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 482,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,78 (д, J=6,17 Гц, 1 H), 8,24 (д, J=6,17 Гц, 1 H), 8,32 (с, 2 H), 8,65 (с, 1 H), 8,85 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,07 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,21 (с, 1 H), 11,52 (с, 1 H).

Приклад 143

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 143



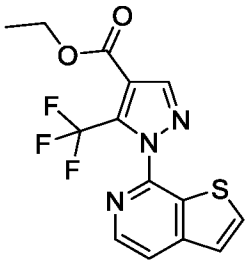
A. 7-Гідразинілтієно[2,3-c]піридин, 143a



, 143a

7-Хлортієно[2,3-c]піридин (300 мг, 1,06 ммоль) у $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (5 мл) перемішували при 26 °C протягом 16 год. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (20 × 3 мл). Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням бажаної сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

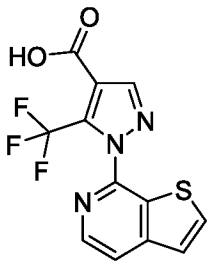
B. Етил 1-(тієно[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 143b



, 143b

7-Гідразинілтієно[2,3-c]піридин (200 мг, 1,21 ммоль) додавали до розчину етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (436,11 мг, 1,82 ммоль) в EtOH (5 мл) і піддавали реакції при 80 °C протягом 3 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, потім очищали за допомогою FFS (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 60:40). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді олії коричневого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 341,9.

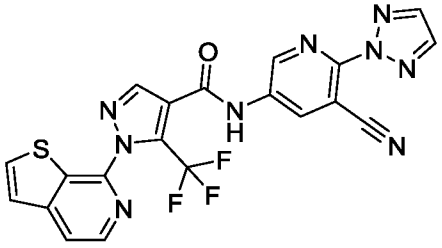
C. 1-(Тієно[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 143c



, 143c

NaOH (20,56 мг, 0,51 ммоль) додавали до розчину етил 1-(тієно[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (120 мг, 0,34 ммоль) в $EtOH/H_2O$=1:1 (5 мл) піддавали реакції при 28 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням бажаної сполуки. PXMC (IEP) m/z M+1: 313,9.

D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 143

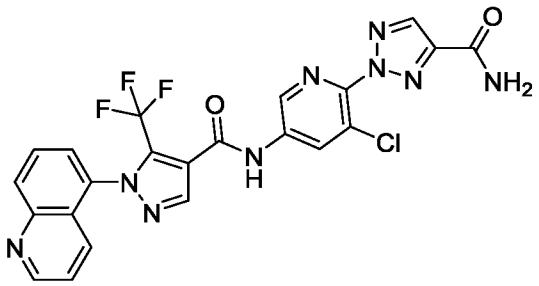


1-(Тієно[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (70 мг, 0,22

ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (50 мг, 0,27 ммоль), $POCl_3$ (41,18 мг, 0,27 ммоль) розчиняли в DCM (2 мл) і додавали піридин (53,11 мг, 0,67 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год., потім додавали насич. $NaHCO_4$ (20 мл) й екстрагували суміш CH_2Cl_2 (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної речовини в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 54 % до 27 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (46 мг, 49,7 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 482,1. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,73 (д, J=5,29 Гц, 1 H), 8,09 (д, J=5,29 Гц, 1 H), 8,25–8,35 (м, 3 H), 8,49 (д, J=5,29 Гц, 1 H), 8,57 (с, 1 H), 8,83 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,05 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,50 (с, 1 H).

Приклад 144

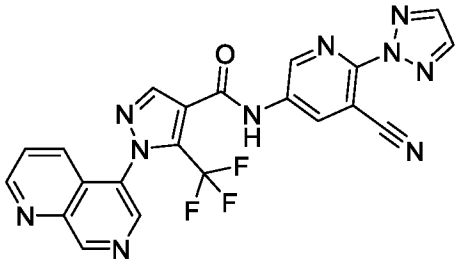
2-(3-Хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід, сполука 144



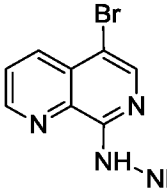
2-(3-Хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонову кислоту (80 мг, 0,15 ммоль), NH_4Cl (23,23 мг, 0,43 ммоль), HATU (82,56 мг, 0,22 ммоль) розчиняли в DMF (4 мл) і додавали DIEA (93,54 мг, 0,72 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год., додавали насич. NH_4Cl (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 66 % до 36 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (44 мг, 47,5 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 529,2. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,74–7,87 (м, 3 H), 8,00–8,10 (м, 2 H), 8,15 (шир. с, 1 H), 8,42 (д, J=8,53 Гц, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 8,73–8,81 (м, 2 H), 9,01 (д, J=2,26 Гц, 1 H), 9,16 (дд, J=4,27, 1,51 Гц, 1 H), 11,64 (с, 1 H).

Приклад 145

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,7-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 145



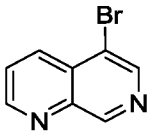
A. 5-Бром-8-гідразиніл-1,7-нафтиридин, 145a



, 145a

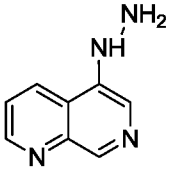
5-Бром-8-хлор-1,7-нафтиридин (800 мг, 3,29 ммоль) розчиняли в гідразин гідраті (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Видаляли розчинник з утворенням бажаного продукту в вигляді олії жовтого кольору (785 мг, 100 %), яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

B. 5-Бром-1,7-нафтиридин, 145b


, 145b

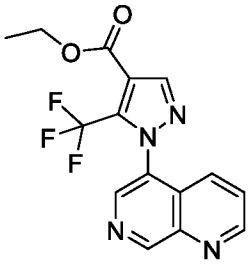
5-Бром-8-гідразиніл-1,7-нафтиридин (785 мг, 3,29 ммоль) розчиняли в воді (10 мл) і оцтовій кислоті (30 мл). Додавали сульфат міді(II) (524,48 мг, 3,29 ммоль) і перемішували при 70 °C протягом 3 год. Розчинник видаляли, додавали 30 % $NH_3 \cdot H_2O$ (50 мл), і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 85/15) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (420 мг, 59,9 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 208,8.

C. 5-Гідразиніл-1,7-нафтиридин, 145c


, 145c

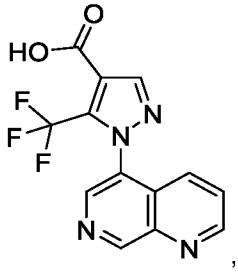
5-Бром-1,7-нафтиридин (340 мг, 1,63 ммоль), димер паладію(II)(пі-цинаміл) хлориду (42,13 мг, 0,081 ммоль), N-[2-(ди-1-адамантілфосфіно)феніл]морфолін (75,41 мг, 0,16 ммоль) і трет-бутоксид натрію (624,56 мг, 6,51 ммоль) розчиняли в діоксані (10 мл) в атмосфері N_2. Додавали гідразин гідрат (162,84 мг, 3,25 ммоль) і перемішували при 60 °C протягом 3 год. Об'єднану суміш фільтрували й тверду речовину промивали 10 мл CH_2Cl_2. Розчинник розподілявся між H_2O (10 мл) і CH_2Cl_2 (50 × 2 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (260 мг, 99,8 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 161,1.

D. Етил 1-(1,7-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 145d


, 145d

5-Гідразиніл-1,7-нафтиридин (260 мг, 1,62 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) і додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (467,8 мг, 1,95 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 12 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (100 мг, 17,3 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 337,0.

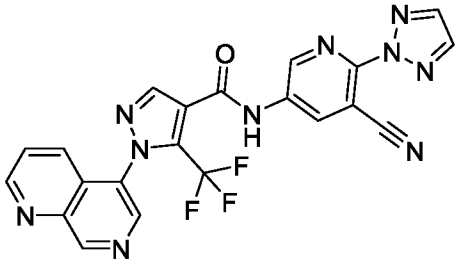
E. 1-(1,7-Нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 145e


, 145e

Етил-1-(1,7-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (100 мг, 0,27 ммоль) розчиняли в THF (10 мл) і воді (10 мл). Додавали гідроксид літію (64,1 мг, 2,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 12 год. Доводили реакційну суміш до pH 5 з використанням HCl (2 N), екстрагували EtOAc (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням

неочищеної вказаної в заголовку сполуки (75 мг, 90,9 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 309,0.

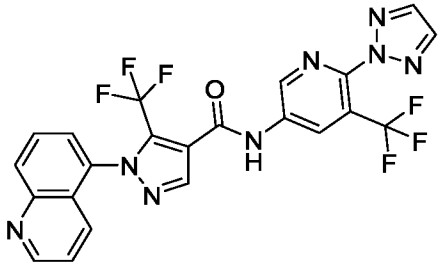
F. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,7-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 145



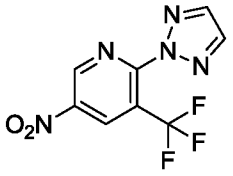
1-(1,7-Нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (75 мг, 0,24 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (54,36 мг, 0,29 ммоль), піридин (115,49 мг, 1,46 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (149,25 мг, 0,97 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 4 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (30 мл) і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 22 % до 52 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (35 мг, 30,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 477,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,50 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,22 (дд, J=1,5, 4,2 Гц, 1H), 9,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 7,94 (дд, J=4,2, 8,6 Гц, 1H), 7,87–7,82 (м, 1H).

Приклад 146

N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 146



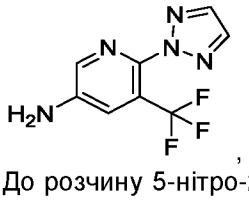
A. 5-Нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-3-(трифторметил)піридин, 146a



, 146a

До розчину 3-хлор-4-фторнітробензолу (1,2 г, 6,84 ммоль) і 2H-1,2,3-триазолу (0,567 г, 8,20 ммоль) у безводному DMA (5 мл) додавали K_2CO_3 (1,89 г, 13,67 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш фільтрували й промивали етилацетатом (10 мл × 3). Фільтрат концентрували з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 2-бром-5-нітро-3-(трифторметил)піридину, 146a (вихід 600 мг, 65,6 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 8,37 (с, 2 H), 9,16 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 9,68 (д, J=2,21 Гц, 1 H).

B. 6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-амін, 146b

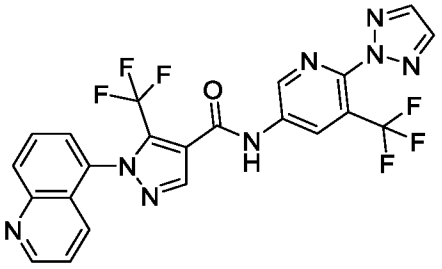


, 146b

До розчину 5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-3-(трифторметил)піридину (550 мг, 1,78 ммоль) у MeOH/THF/H_2O (5 мл/10 мл/5 мл) додавали залізо (593 мг, 10,61 ммоль) і хлорид амонію (568

мг, 10,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °C протягом 2 год., додавали насич. $NaHCO_3$ до суміші для доведення pH до 7~9. Реакційну суміш фільтрували й органічний розчинник концентрували. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (10 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували й фільтрат концентрували з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням етил 6-(-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-аміну, 146b (вихід 400 мг, 82,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 230,0; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,38 (с, 2 H), 7,43 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,04 (с, 2 H), 8,08 (д, J=2,43 Гц, 1 H).

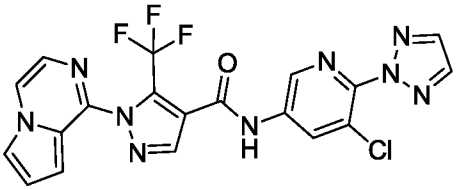
C. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фтор-2-метоксифеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 146



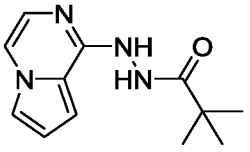
Оксихлорид фосфору (75,85 мкл, 0,39 ммоль) додавали до розчину 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (100 мг, 0,33 ммоль), 6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-аміну (89,51 мг, 0,39 ммоль), піридину (263,26 мкл, 3,26 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., до суміші додавали 5 мл H_2O, і додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3), об'єднані органічні екстракти сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 42 % до 72 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (120 мг, 70,9 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 518,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,62–7,66 (м, 1 H), 7,68–7,72 (м, 1 H), 7,94–8,02 (м, 2 H), 8,22 (с, 2 H), 8,35 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,91 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 9,08 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,19 (с, 1 H), 11,45 (с, 1 H).

Приклад 147

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 147



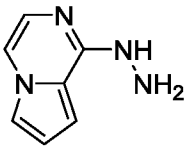
A. N'-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)півалогідразид, 147a



, 147a

Суміш 1-хлорпіроло[1,2-a]піразину (200 мг, 1,31 ммоль) і півалогідразиду (346,47 мг, 2,62 ммоль) в MeCN (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 24 год. Розчинник видаляли з утворенням неочищеного продукту, неочищений продукт очищали за допомогою FCC (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30). Розчинник концентрували з отриманням неочищеного продукту (200 мг, 61,5 %).

B. 1-Гідразинілпіроло[1,2-a]піразин, 147b

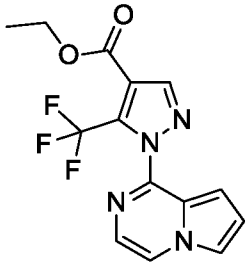


, 147b

Суміш N'-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)півалогідразиду (0,18 г, 0,73 ммоль) і HCl у діоксані (1 мл)

у CH_2Cl_2 (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли з утворенням твердої речовини білого кольору (133,85 мг, 100 %).

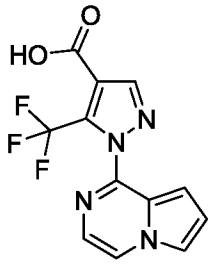
C. Етил 1-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 147c



, 147c

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (348,25 г, 1,45 ммоль), 1-гідразинілпіроло[1,2-a]піразину (133,85 мг, 0,73 ммоль), DIEA (0,468 г, 3,63 ммоль) й етанолу (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100/0 до 70/30) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (0,15 г, 58,7 %) у вигляді олії жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 325,0.

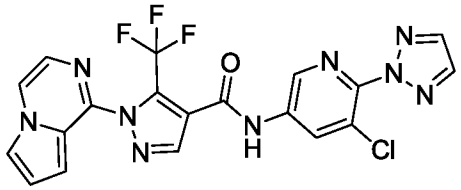
D. 1-(Піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 147d



, 147d

Гідроксид натрію (34,05 мг, 0,85 ммоль) додавали до розчину етил 1-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (160 мг, 0,43 ммоль) у THF/H_2O=1:1 (10 мл). Суміш піддавали реакції при кімнатній температурі протягом 2 год., розчинник концентрували в умовах зниженого тиску й до суміші додавали 20 мл H_2O. Суміш підкислювали з використанням 1 М хлористоводневої кислоти до pH 5 й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним $MgSO_4$ і фільтрували. Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (100 мг, 79,3 %).

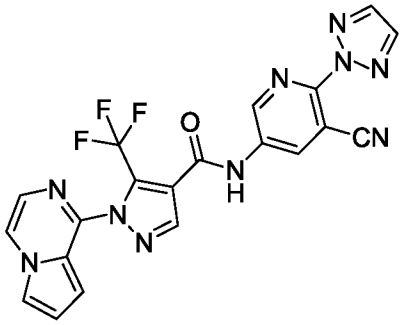
E. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 147



1-(Піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (100 мг, 0,34 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін (66,04 мг, 0,34 ммоль), піридин (0,14 мг, 1,69 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (5 мл) і додавали оксихлорид фосфору (0,12 мг, 1,35 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 38 % до 68 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (66 мг, 40,6 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 473,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 8,78 (1 H, с), 8,70 (1 H, д, J=2,20 Гц), 8,34 (1 H, с), 8,32 (1 H, д, J=4,85 Гц), 8,03 (2 H, с), 7,88 (1 H, с), 7,47 (1 H, д, J=4,85 Гц), 6,99–7,07 (1 H, м), 6,87 (1 H, д, J=4,19 Гц).

Приклад 148

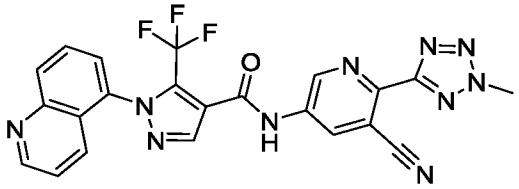
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 148



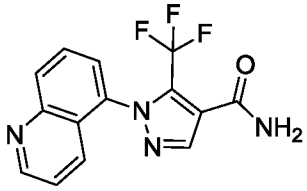
1-(Піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (180 мг, 0,18 ммоль, чистота 30 %), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (33,94 мг, 0,18 ммоль), піридин (43,26 мг, 0,55 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (3 мл) і додавали оксихлорид фосфору (41,93 мг, 0,27 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH2Cl2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 43 % до 63 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (11 мг, 12,9 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 454,90; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 9,07 (шир. с, 1 H), 8,90 (с, 1 H), 8,31–8,39 (м, 2 H), 8,15 (шир. с, 2 H), 7,89 (д, J=1,32 Гц, 1 H), 7,48 (д, J=4,63 Гц, 1 H), 7,04 (дд, J=4,19, 2,65 Гц, 1 H), 6,87 (д, J=4,19 Гц, 1 H).

Приклад 149

N-(5-ціано-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 149



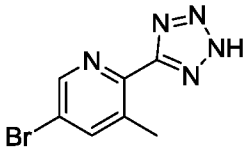
A. 1-(Хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 149a



, 149a

HATU (2,79 мг, 7,32 ммоль) додавали до розчину 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (1,5 г, 4,88 ммоль), NH_3/діоксану (19,53 мг, 9,77 ммоль), DIEA (1,26 г, 9,77 ммоль) у CH_2Cl_2. Суміш перемішували при кт протягом 16 год., до суміші додавали 50 мл H_2O й 50 мл етилацетату. Органічний шар промивали соляним розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$ й фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою FCC (петролейний етер/ етилацетат = від 100:5 до 100:50) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1 г, 63,8 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

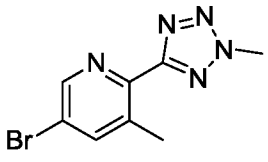
B. 5-Бром-3-метил-2-(2H-тетразол-5-іл)піридин, 149b



, 149b

До перемішуваного розчину 5-бром-3-піколинонітрилу (3,43 г, 17,39 ммоль) у DMF (30 мл) додавали хлорид цинку(II) (2,37 г, 17,39 ммоль) й азид натрію (1,47 г, 22,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 95 °C протягом 16 год. Реакційну суміш використовували безпосередньо на наступній стадії.

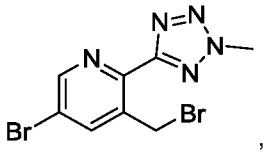
C. 5-Бром-3-метил-2-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин, 149c



, 149c

До перемішуваного розчину 5-бром-3-метил-2-(2H-тетразол-5-іл)піридину (2 г, 8,33 ммоль) у DMF (30 мл) додавали карбонат калію (5,76 г, 41,66 ммоль) і йодметан (5,20 г, 36,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = 100:0 до 60:40) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (480 г, 23,1 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

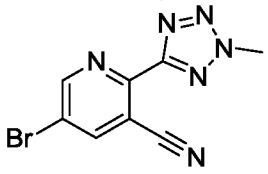
D. 5-Бром-3-(бромметил)-2-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин, 149d



, 149d

Пероксиангідрид бензойної кислоти (28,60 мг, 0,12 ммоль) додавали до розчину 5-бром-3-метил-2-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридину (0,3 мг, 1,18 ммоль) і 1,3-дибром-5,5-диметилімідазолідин-2,4-діону (185,67 мг, 0,65 ммоль) в ацетонітрилі MeCN (10 мл). Суміш перемішували при 80 °C в атмосфері N_2 протягом 4 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску й екстрагували етилацетатом (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (326 мг, 24,5 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 333,8.

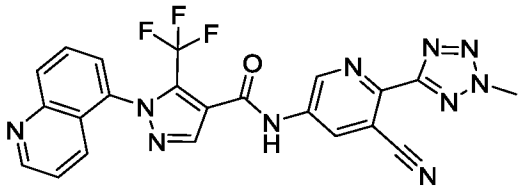
E. 5-Бром-2-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)нікотинонітрил, 149e



, 149e

Дийод (333,84 мг, 1,32 ммоль) додавали до розчину 5-бром-3-(бромметил)-2-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридину (296,00 мг, 0,26 ммоль) у гідраті амонію (5 мл). Суміш перемішували при 60 °C протягом 16 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску й екстрагували етилацетатом (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100:0 до 70:30) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (160 мг) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 267,0.

F. N-(5-ціано-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 149

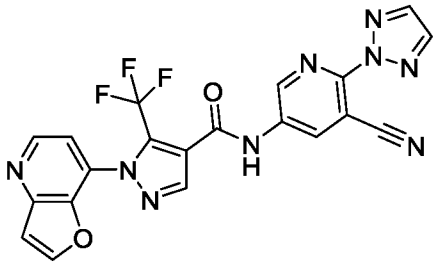


До суміші 5-бром-2-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)нікотинонітрилу (160,0 мг, 0,31 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (188,76 мг, 0,62 ммоль) і розчиненого в діоксані (10 мл) 2-метилпропан-2-олаті натрію (118,47 мг, 1,23 ммоль) додавали трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0) (56,44 мг, 0,062 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диїл)біс(дифенілфосфін) (35,67 мг, 0,062 ммоль). Суміш перемішували при 100 °C протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 26 % до 46 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (28 мг, 17,7 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 490,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,46 (1 H, с), 9,27 (1 H, д, J=2,43 Гц), 9,04 (1 H, д, J=2,43 Гц), 8,84 (1 H, д, J=2,43 Гц), 8,63 (1 H, с), 8,32 (1 H, д, J=8,38 Гц), 7,93–7,99 (1 H, м), 7,89–7,93 (1 H, м),

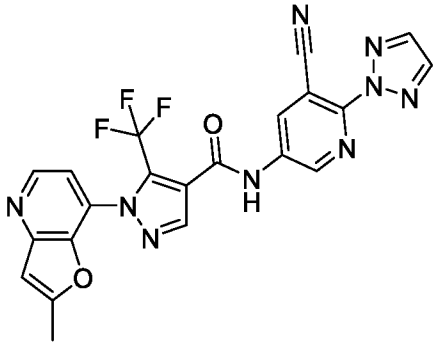
7,64–7,69 (1 H, м), 7,58–7,63 (1 H, м), 4,50 (3 H, с).

Приклад 150 і приклад 151

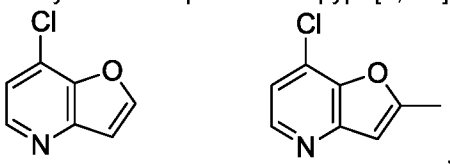
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 150



N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 151



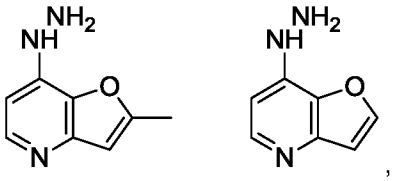
A. Суміш 7-хлор-2-метилфуро[3,2-b]піридину з 7-хлорфуро[3,2-b]піридином, 150a



, 150a

До суміші 7-хлор-2-йодфуро[3,2-b]піридину (180 мг, 0,66 ммоль), дициклогексил(2',6'-діізопропіл-[1,1'-біфеніл]-2-іл)фосфіну (30 мг, 0,064 ммоль), метилборонової кислоти (50 мг, 0,84 ммоль) і K_3PO_4 (628 мг, 1,93 ммоль) у діоксані (6 мл) і H_2O (1,5 мл) додавали діацетоксипаладій (7,23 мг, 0,032 ммоль) в атмосфері N_2 і нагрівали до 100 °C протягом 10 год. Суміш екстрагували EtOAc (10 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 50:50). Бажані фракції збирали, і розчинник видаляли з утворенням бажаного продукту в вигляді олії коричневого кольору (вихід 80 мг, 35 %).

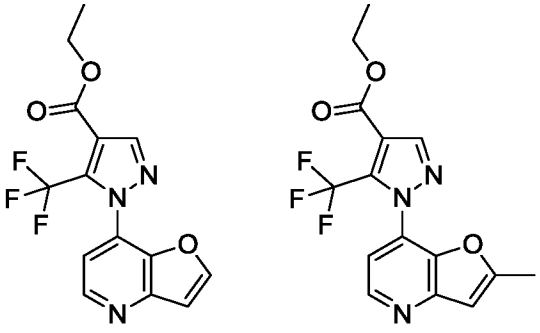
B. Суміш 7-гідразиніл-2-метилфуро[3,2-b]піридину й 7-гідразинілфуро[3,2-b]піридину, сполука 150b



, 150b

A. Суміш 7-хлор-2-метилфуро[3,2-b]піридину й 7-хлорфуро[3,2-b]піридину (80 мг, 0,23 ммоль) і гідразин гідрату (95 мг, 1,9 ммоль) нагрівали до 50 °C протягом ночі. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску й сполуку безпосередньо використовували на наступній стадії.

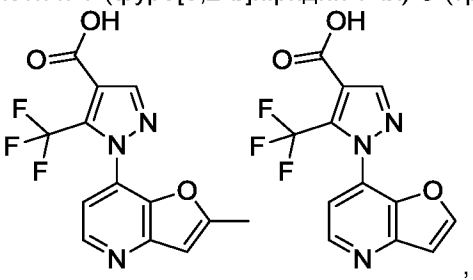
C. Суміш етил 1-(2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату й етил 1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 150c



, 150c

Суміш 7-гідразиніл-2-метилфуро[3,2-b]піридину й 7-гідразинілфуро[3,2-b]піридину (65 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в етанолі (20 мл) і додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (111,96 мг, 0,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору, яку очищали за допомогою FCC (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (50 мг, 35 %) у вигляді олії коричневого кольору.

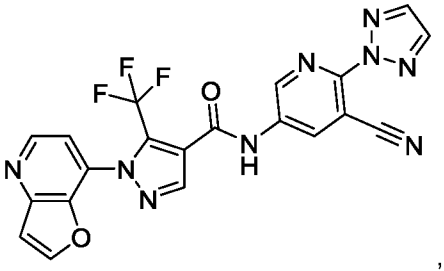
D. Суміш 1-(2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти й 1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 150d



, 150d

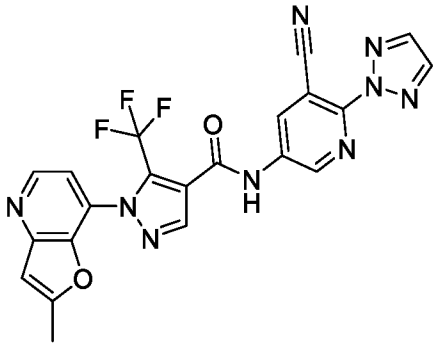
Суміш етил 1-(2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату й етил 1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (50 мг, 0,075 ммоль) розчиняли в THF (5 мл) і воді (1 мл). Додавали гідроксид літію (62,95 мг, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 25 °C протягом 1 год. Додавали THF й отриманий залишок промивали ефіром (5 мл). До водного шару додавали 3 M HCl для доведення суміші до pH 1, і водну фазу екстрагували EtOAc (5 мл × 3). Органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували з утворенням продукту в вигляді олії коричневого кольору (50 мг).

E. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 150



, i

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 151

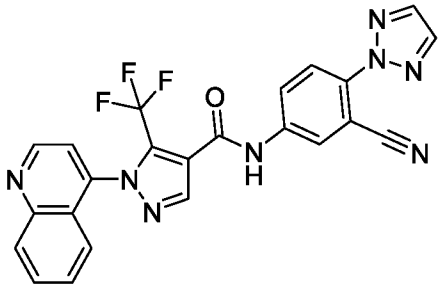


Суміш 1-(2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти й 1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (50 мг, 0,082 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу (15,3 мг, 0,082 ммоль) і піридину (19,5 мг, 0,25 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (3 мл) і додавали оксихлорид фосфору (18,9 мг, 0,12 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 22 % до 52 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеного в заголовку N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду, сполука 150 (5 мг, 13 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 465,9. 1H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 9,07 (шир. с, 1 H) 8,89 (д, J=2,43 Гц, 1 H) 8,79 (д, J=5,51 Гц, 1 H) 8,47 (с, 1 H) 8,34 (д, J=2,43 Гц, 1H) 8,14 (с, 2 H) 7,71 (д, J=5,29 Гц, 1 H) 7,28 (д, J=2,43 Гц, 1 H); і

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 151 (4 мг, 10 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ч/млн 9,06 (с, 1 H), 8,90 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 8,71 (д, J=5,73 Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 8,14 (с, 2 H), 7,68 (д, J=5,73 Гц, 1 H), 6,98 (д, J=1,10 Гц, 1 H), 2,61 (д, J=0,88 Гц, 3 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 480,0.

Приклад 152

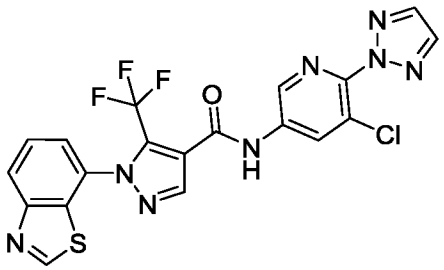
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фтор-2-метоксифеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 152



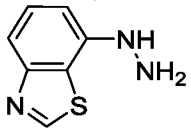
Оксихлорид фосфору (48,54 мкл, 0,52 ммоль) додавали до розчину 1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (80 мг, 0,26 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)бензонітрилу (53,04 мг, 0,29 ммоль), піридину (210,61 мкл, 2,60 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім до суміші додавали 5 мл H_2O. Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Mg_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (45 мг, 36,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 475,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,34 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,76 (т, J=7,28 Гц, 1 H), 7,90 (д, J=4,41 Гц, 1 H), 7,92–7,98 (м, 1 H), 8,11–8,16 (м, 1 H), 8,22 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,24 (с, 1 H), 8,26–8,28 (м, 2 H), 8,43 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,67 (с, 1 H), 9,18 (д, J=4,63 Гц, 1 H), 11,22 (с, 1 H).

Приклад 153

1-(Бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 153



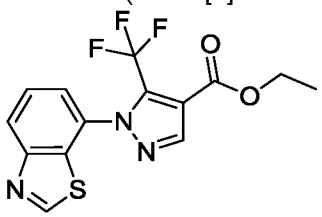
A. 7-Гідразинілбензо[d]тіазол, 153a



, 153a

Суміш димеру паладію (II) (пі-цинаміл) хлориду (24,2 мг, 0,047 ммоль) і N-[2-(ди-1-адамантілфосфіно)феніл]морфоліну (43,31 мг, 0,093 ммоль) у діоксані (2,5 мл) продували аргоном (4×). Отриманий прозорий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 10 хв. 7-Бромбензо[d]тіазол (200 мг, 0,93 ммоль) і t-BuONa (179,56 мг, 1,87 ммоль) додавали до суміші й продували аргоном (4×). Отриману реакційну суміш жовтого кольору перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв і потім обробляли гідразином (93,53 мг, 1,87 ммоль) за допомогою шприца й продували аргоном (4×). Потім суміш перемішували при 50 °C в атмосфері аргону протягом 2 год. Суміш фільтрували й промивали етилацетатом (20 мл). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 7-гідразинілбензо[d]тіазолу (150 мг, неочищений продукт) у вигляді твердої речовини чорного кольору.

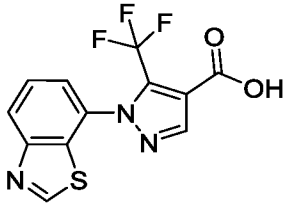
B. Етил 1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 153b



, 153b

Розчин 7-гідразинілбензо[d]тіазолу, 153a (150 мг, 0,91 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (327 мг, 1,36 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеного в заголовку продукту (вихід 130 мг, 42,0 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

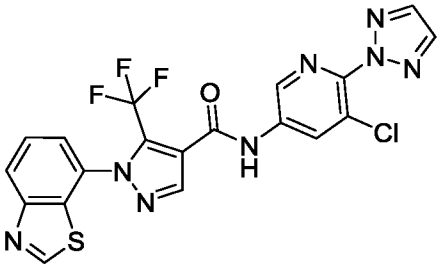
C. 1-(Бензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 153c



, 153c

Розчин етил 1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 153b (130 мг, 0,38 ммоль), $LiOH \cdot H_2O$ (23,98 мг, 0,57 ммоль) в $EtOH/H_2O$ (2/1, 2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали 1 N розчин HCl для нейтралізації реакційного розчину. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням зазначеного в заголовку продукту (вихід 100 мг, 83,8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

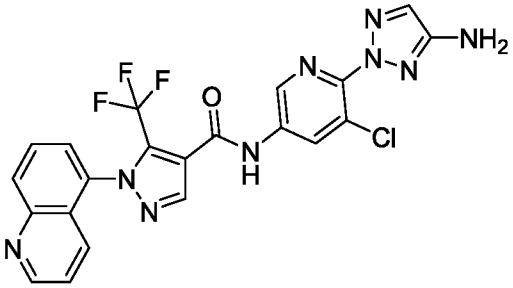
D. 1-(Бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 153



Оксихлорид фосфору (39,71 мкл, 0,43 ммоль) додавали до розчину 1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 153c (66,73 мг, 0,21 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (50 мг, 0,26 ммоль), піридину (172,28 мкл, 2,13 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., і до суміші додавали 5 мл H_2O. Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Mg_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (180 мг, 60,6 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 490,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 7,69 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 7,76–7,81 (м, 1 H), 8,06 (с, 2 H), 8,32 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,38 (с, 1 H), 8,72 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,80 (с, 1 H), 9,36 (с, 1 H).

Приклад 154

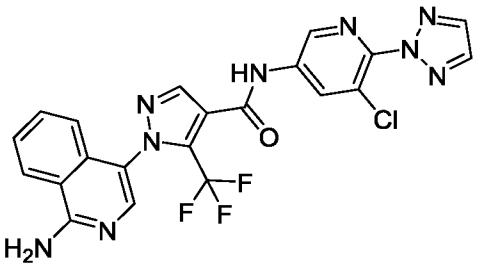
N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 154



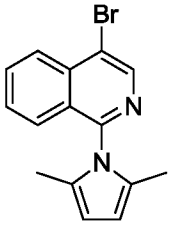
До розчину 2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти, сполука 109 (160 мг, 0,29 ммоль) у DMF (5 мл) додавали DPPA (95,92 мг, 0,35 ммоль) і TEA (118,83 мкл, 0,87 ммоль) в атмосфері N_2. Суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш концентрували з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 40 % до 70 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (45 мг, 30,8 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 499,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,51 (с, 2 H), 7,33 (с, 1 H), 7,59–7,64 (м, 1 H), 7,66–7,71 (м, 1 H), 7,91–8,01 (м, 2 H), 8,33 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,58–8,62 (м, 2 H), 8,79 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,06 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,23 (шир. с, 1 H).

Приклад 155

1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 155



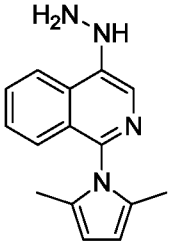
A. Етил 1-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 155a



, 155a

Розчин 4-бромізохінолін-1-аміну (5,5 г, 24,656 ммоль), гексан-2,5-діону (3,377 мг, 29,59 ммоль) і p-TSA (93,8 мг, 0,49 ммоль) у толуолі (50 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 36 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеного в заголовку продукту (вихід 3,3 г, 42,7 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 302,9.

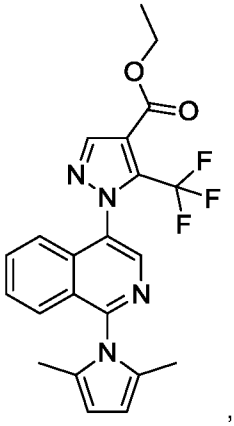
B. 1-(2,5-Диметил-1H-пірол-1-іл)-4-гідразинілізохінолін, 155b



, 155b

Суміш етил 1-(2-хлор-4-фторфеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 155a (2,6 г, 8,63 ммоль), гідразину (864,30 мг, 17,27 ммоль), димеру паладію(II)(пі-цинаміл) хлориду (134,17 мг, 0,26 ммоль) і N-[2-(ди-1-адамантілфосфіно)феніл]морфоліну (240,14 мг, 0,52 ммоль) і t-BuONa (2486,21 мг, 25,90 ммоль) у діоксані (50 мл) в атмосфері N_2 перемішували при 60 °C протягом 10 год. Після фільтрування через діатомову землю суміш розподіляли між H_2O (50 мл) і CH_2Cl_2 (100 × 3 мл). Органічні шари розділяли, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням продукту в вигляді олії коричневого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 253.

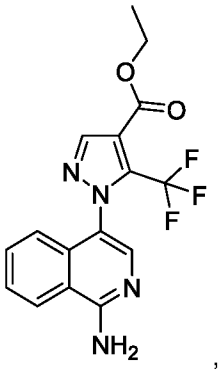
C. Етил 1-(1-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 155c



, 155c

Розчин 1-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-4-гідразинілізохіноліну, 155b (3,3 г, 8,63 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (2,90 г, 12,09 ммоль) в EtOH (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеного в заголовку продукту (вихід 3,5 г, 94,6 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 429.

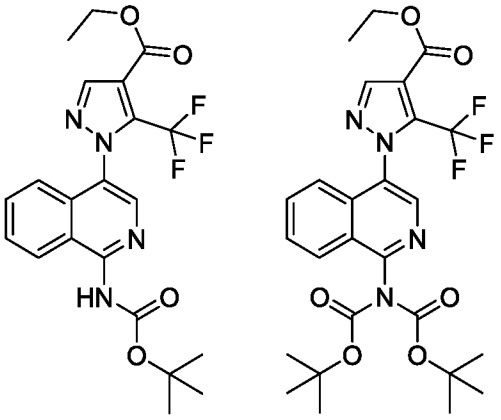
D. Етил 1-(1-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 155d



, 155d

Розчин етил 1-(1-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 4c (3,4 г, 7,94 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (13,24 г, 190,47 ммоль) в EtOH (120 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 діб. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску й сполуку переводили в основу додаванням насич. розчину $NaHCO_3$ (100 мл). Суміш екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари збирали, сушили над $MgSO_4$, фільтрували й фільтрат концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеного в заголовку продукту (вихід 1,6 г, 57,6 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 350,9.

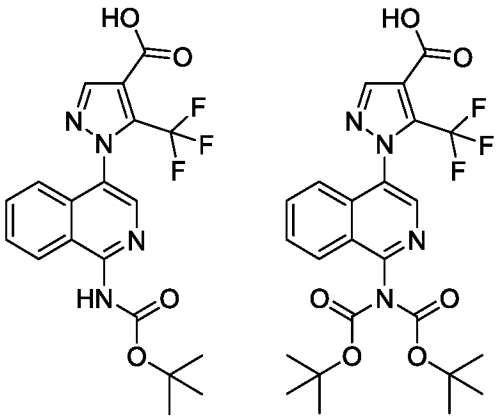
E. Суміш етил 1-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату й етил 1-(1-((ди-трет-бутоксикарбоніл)аміно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 155e



, 155e

Розчин етил 1-(1-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 155d (600 мг, 1,71 ммоль) і Boc_2O (1121,47 мг, 5,14 ммоль), DMAP (10,46 мг, 0,086 ммоль) і TEA (715,22 мкл, 5,14 ммоль) у THF (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням зазначеного в заголовку продукту (вихід 650 мг, 68,9 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

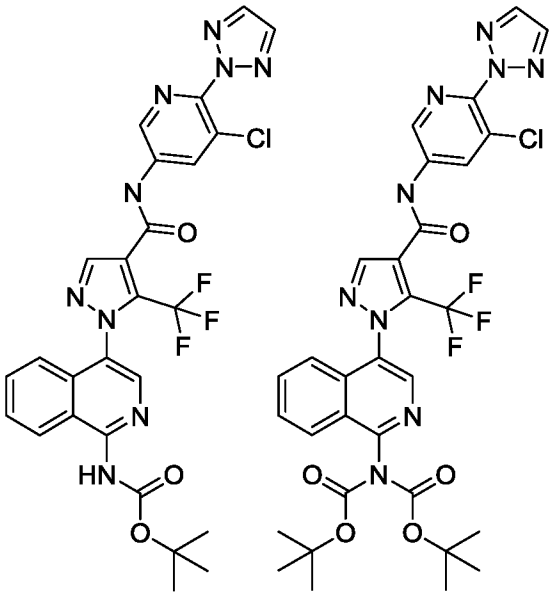
D. Суміш 1-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти; 1-(1-((ди-трет-бутоксикарбоніл)аміно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 155f



, 155f

Розчин суміші етил 1-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату й етил 1-(1-((ди-трет-бутоксикарбоніл)аміно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 4e (420 мг, 0,42 ммоль), LiOH (35,22 мг, 0,84 ммоль) у THF/H_2O (2/1, 0,75 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додавали 1 N розчин HCl для нейтралізації реакційного розчину. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням зазначеного в заголовку продукту (400 мг, неочищений продукт) у вигляді твердої речовини білого кольору.

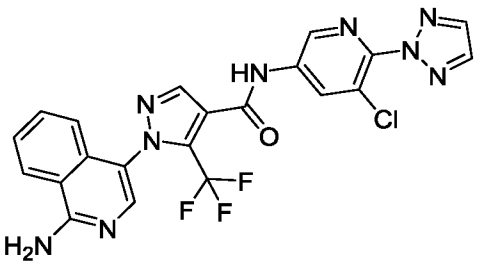
G. Суміш трет-бутил (4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)карбамату й ди-трет-бутил (4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)карбамату, 155g



, 155g

Оксихлорид фосфору (63,18 мкл, 0,68 ммоль) додавали до розчину суміші 1-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти; 1-(1-((ди-трет-бутоксикарбоніл)аміно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 155f (150 мг, 0,15 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (86,18 мг, 0,44 ммоль), піридину (274,09 мкл, 3,39 ммоль) у CH_2Cl_2 (4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., до суміші додавали 5 мл води. Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Mg_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. РХМС (IEP) m/z M+1: 544,2.

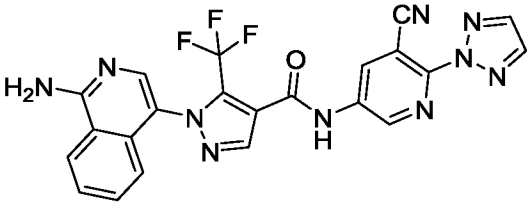
H. 1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 155



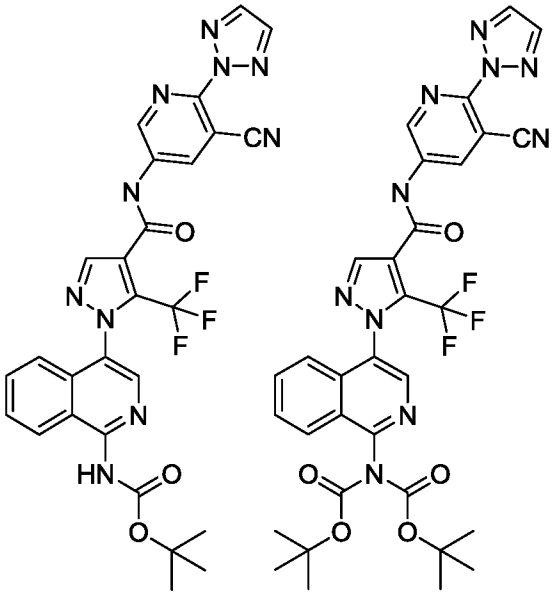
Суміш суміші трет-бутил (4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)карбамату й ди-трет-бутил (4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)карбамату, 155g (180 мг, 0,12 ммоль) і HCl у діоксані (4 N, 1,3 мл) у CH_2Cl_2 (2,6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали воду (5 мл). Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Mg_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 14 % до 44 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (100 мг, 70,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 499,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,04 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,87 (т, J=7,50 Гц, 1 H), 7,97–8,03 (м, 1 H), 8,16 (с, 2 H), 8,33 (с, 1 H), 8,64–8,75 (м, 3 H), 8,90 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 9,57 (шир. с, 2 H), 11,48 (с, 1 H).

Приклад 156

1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 156



А. Суміш трет-бутил (4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)карбамату й ди-трет-бутил (4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)карбамату, 156a

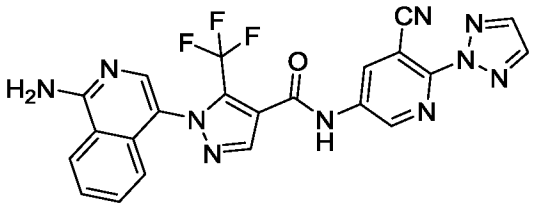


, 156a

Оксихлорид фосфору (97,104 мкл, 1,042 ммоль) додавали до розчину суміші 1-(1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти й 1-(1-((ди-трет-бутоксикарбоніл)аміно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 155f (220 мг, 0,22 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу (145,46 мг, 0,71 ммоль), піридину (421,29 мкл, 5,21 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл). Суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали воду (5 мл). Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Mg_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту (300 мг). РХМС (IEP) m/z M+1: 535,1.

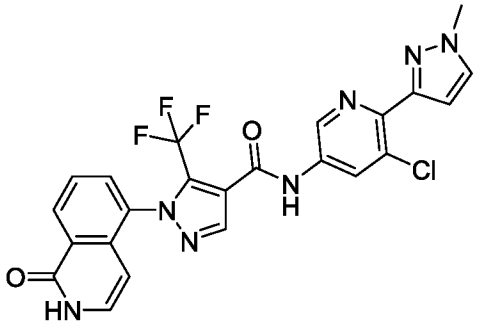
B. 1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 156



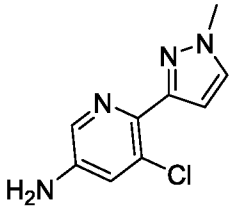
Суміш трет-бутил (4-(4-((5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)карбамату й ди-трет-бутил (4-(4-((5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)карбамату, 156a (300 мг, 0,20 ммоль) і HCl у діоксані (4 N, 1,3 мл) у CH_2Cl_2 (2,6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали воду (5 мл). Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Mg_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 25 % до 55 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (115 мг, 49,3 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 491,1; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНІТРИЛ-d_3) δ часток на мільйон 9,06 (шир. с, 1 H), 8,83 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,47 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,38 (с, 1 H), 8,11 (шир. с, 2 H), 7,98–8,05 (м, 2 H), 7,86–7,95 (м, 1 H), 7,69 (с, 1 H), 7,21 (д, J=8,38 Гц, 1 H).

Приклад 157

N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 157



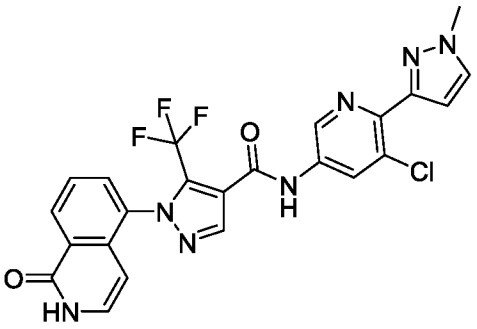
A. 5-Хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-амін, 157a



, 157a

$Pd_2(dba)_3$ (176,56 мг, 0,19 ммоль) і Xphos (183,83 мг, 0,39 ммоль) додавали до розчину 6-бром-5-хлорпіридин-3-аміну (800 мг, 3,86 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (1203,52 мг, 5,78 ммоль) і K_3PO_4 (2,456 мг, 11,57 ммоль) у діоксані/H_2O (6/1, 20 мл) в атмосфері N_2. Суміш перемішували при 100 °C протягом ночі. Реакційний розчин фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 157a (вихід 530 мг, 59,0 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 209,1.

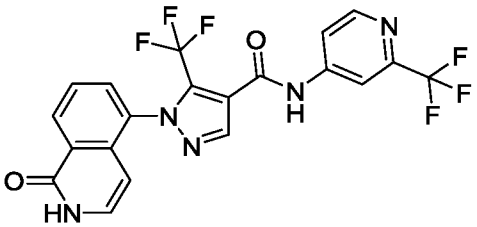
B. N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 157



Оксихлорид фосфору (115,35 мкл, 1,24 ммоль) додавали до розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (400 мг, 1,24 ммоль), 5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-аміну (344,28 мг, 1,49 ммоль), піридину (1000,9 мкл, 12,38 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали воду (5 мл), і додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH реакційної суміші до 7~8. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Mg_2SO_4, фільтрували й концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 29 % до 59 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (190 мг, 29,0 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 513,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,94 (с, 3 H), 5,67 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,78 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 7,30 (т, J=6,50 Гц, 1 H), 7,68 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,80 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 7,95 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 8,42–8,48 (м, 2 H), 8,56 (с, 1 H), 8,88 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 11,13 (с, 1 H), 11,64 (шир. д, J=5,51 Гц, 1 H).

Приклад 158

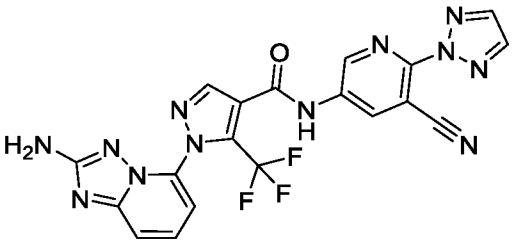
1-(1-Оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 158



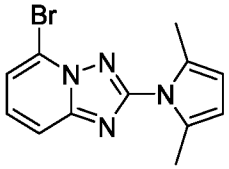
Оксихлорид фосфору (6,64 г, 43,3 ммоль) додавали до розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (7,60 г, 21,7 ммоль), 2-(трифторметил)піридин-4-аміну (3,51 г, 21,7 ммоль) у піридині (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (500 мл). Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (500 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 5 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl). Збирали бажану фракцію й доводили pH до 7–8 водним $NaHCO_3$ (10 %). Органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням твердої речовини білого кольору. Тверду речовину збирали й промивали водою (3 × 300 мл), і сушили з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (5,90 г, 58,1 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 467,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,66 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,25–7,32 (м, 1 H), 7,67 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,94 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,99 (дд, J=5,62, 1,65 Гц, 1 H), 8,26 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,44 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,70 (д, J=5,51 Гц, 1 H), 11,35 (с, 1 H), 11,64 (шир. д, J=5,29 Гц, 1 H).

Приклад 159

1-(2-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 159



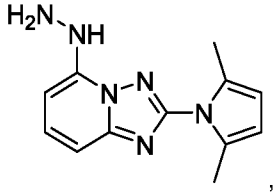
A. 5-Бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин, 159a



, 159a

Додавали гексан-2,5-діон (428,6 мг, 3,76 ммоль) до розчину 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-аміну (400 мг, 1,88 ммоль) й оцтової кислоти (215 мкл) у толуолі (5 мл). Суміш перемішували при 155 °C протягом 12 год. Суміш концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 40/60). Елюент збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням 5-бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]-триазоло[1,5-a]піридину в вигляді твердої речовини жовтого кольору (500 мг, 91 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 292,9.

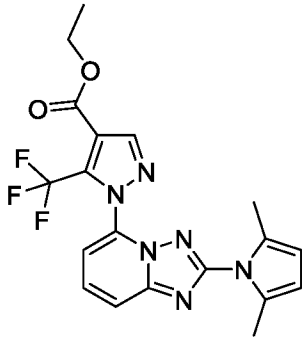
B. 2-(2,5-Диметил-1H-пірол-1-іл)-5-гідразиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин, 159b



, 159b

5-Бром-2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин (500 мг, 1,72 ммоль) перемішували в гідразин моногідраті (1 мл) при 80 °C протягом ночі. Тверду речовину фільтрували й промивали водою (2 мл × 3). Твердий осад збирали, і сушили з утворенням 2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-5-гідразиніл-[1,2,4]-триазоло[1,5-a]піридину в вигляді твердої речовини білого кольору (416 мг, неочищений продукт).

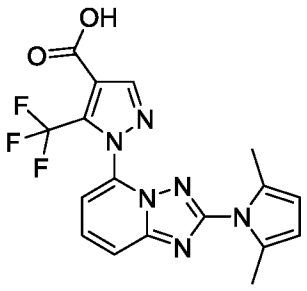
C. Етил 1-(2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 159c



, 159c

Етил (Z)-2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат, 1f (824,8 мг, 3,43 ммоль) додавали до розчину 2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-5-гідразиніл-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин (416 мг, 1,72 ммоль) в етанолі (5 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Елюент збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням етил 1-(2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]-триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату в вигляді твердої речовини жовтого кольору (650 мг, 90 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 419,1.

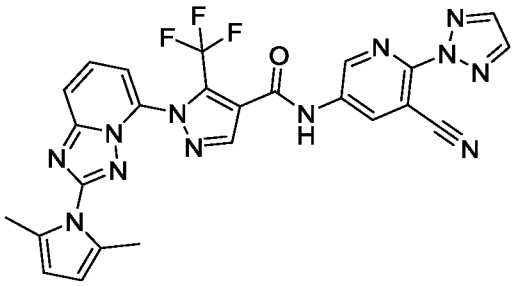
D. 1-(2-(2,5-Диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 159d



, 159d

Моногідрат гідроксиду літію (49,7 мг, 1,2 ммоль) додавали до етил 1-(2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]-триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (330 мг, 0,79 ммоль) в етанолі/воді (2:1, 3 мл), і суміш перемішували при кт протягом 2 год. Суміш концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт розчиняли в 2 мл води й додавали 1 M HCl для доведення pH до 6~7. Суміш екстрагували етилацетатом (10 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували з утворенням 1-(2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]-триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти в вигляді твердої речовини білого кольору (307 мг, неочищений продукт).

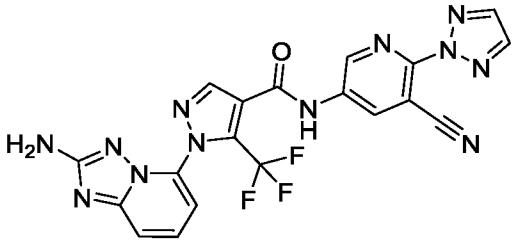
E. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 159e



, 159e

До розчину 1-(2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]-триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (300 мг, 0,77 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу, 7b (172 мг, 0,922 ммоль) і піридину (622 мкл, 7,69 ммоль) у дихлорметані (2 мл) по краплям додавали $POCl_3$ (143,3 мкл, 1,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. До суміші додавали воду (5 мл), додавали насичений водний $NaHCO_3$ (20 мл) і доводили pH до 7–8. Суміш екстрагували дихлорметаном (5 мл × 3). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100) з утворенням N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (260 мг, 60 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,16 (с, 6 H), 5,86 (с, 2 H), 7,94 (д, J=6,61 Гц, 1 H), 8,03 (т, J=8,27 Гц, 1 H), 8,25 (д, J=9,04 Гц, 1 H), 8,31 (с, 2 H), 8,74 (с, 1 H), 8,89 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,08 (д, J=2,43 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 558,9.

F. 1-(2-Аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 159

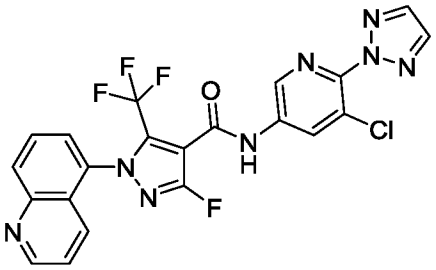


Розчин N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (200 мг, 0,357 ммоль) у TFA (2 мл) і діоксані/воді (4:1, 4 мл) перемішували при 70 °C протягом 5 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ до суміші для доведення pH до 7~8. Водну фазу екстрагували етилацетатом (5 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували, а фільтрат

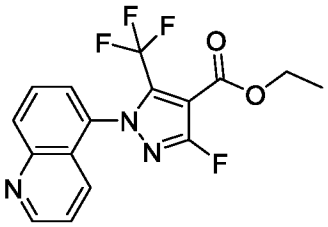
концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 25 % до 55 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 10 мМ NH_4HCO_3) з отриманням 1-(2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (вихід 12 мг, 7 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,46 (дд, J=5,95, 2,20 Гц, 1 H), 7,65–7,74 (м, 2 H), 8,31 (с, 2 H), 8,77 (с, 1 H), 8,93 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 9,17 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,55 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 558,9.

Приклад 160

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 160



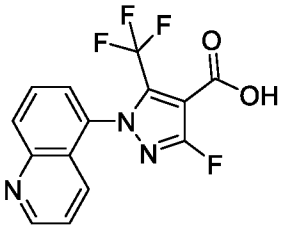
A. Етил 3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 160a



, 160a

Етил 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 13b (1 г, 2,98 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (8 мл) і фторид срібла (II) (2,18 г, 14,9 ммоль). Реакційну суміш тримали в темному місці при перемішуванні при 60 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю й промивали CH_3CN (200 мл), фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією. Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, ліофілізували до сухого залишку з утворенням етил 3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату в вигляді твердої речовини жовтого кольору (30 мг). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 354,0.

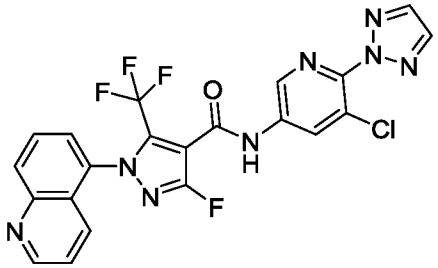
B. 3-Фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 160b



, 160b

Етил 3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (30 мг, 0,035 ммоль) розчиняли в THF (2 мл) і воді (2 мл), додавали гідроксид літію (8,41 мг, 0,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти в вигляді твердої речовини білого кольору (30 мг, 73,5 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 325,9.

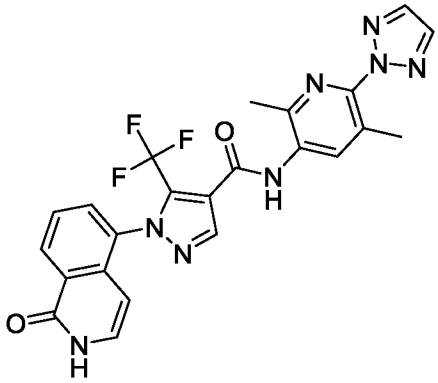
C. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 160



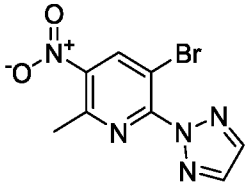
До розчину 3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (30 мг, 30 % чистота за методом ВЕРХ, 0,026 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (7,6 мг, 0,038 ммоль) і піридину (133,8 мг, 1,69 ммоль) у дихлорметані (10 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (86,5 мг, 0,56 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт потім очищали препаративною ВЕРХ (від 37 % до 57 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з отриманням N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (2,5 мг, 18,7 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНІТРИЛ-d3) δ ч/млн 9,75 (шир. с, 1H), 9,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,82 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,96–7,91 (м, 1H), 7,90–7,84 (м, 2H), 7,63 (дд, J=4,1, 8,7 Гц, 1H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 502,9.

Приклад 161

N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 161



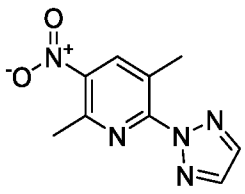
A. 3-Бром-6-метил-5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин, 161a



, 161a

3-Бром-2-хлор-6-метил-5-нітропіридин (4,0 г, 15,9 ммоль) і 1H-1,2,3-триазол (1,43 г, 20,7 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (30 мл) і додавали карбонат калію (3,30 г, 23,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Додавали насич. NH_4Cl (100 мл), а реакційну суміш екстрагували EtOAc (200 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії фіолетового кольору. Олію очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 85/15). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини фіолетового кольору (вихід 2,5 г, 55,3 %).

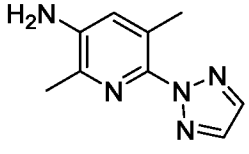
B. 2,5-Диметил-3-нітро-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин, 161b



, 161b

3-Бром-6-метил-5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин (1,0 г, 3,52 ммоль) і метилборонову кислоту (316,1 мг, 5,28 ммоль) розчиняли в діоксані (20 мл), додавали діацетат паладію (79,0 мг, 0,35 ммоль), Xantphos (407,4 мг, 0,70 ммоль) і карбонат калію (973 мг, 7,04 ммоль), і реакційну суміш продували N_2 протягом 1 хв. Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год., потім фільтрували, а залишок промивали EtOAc (50 мл × 3). Об'єднані фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 40/60). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (700 мг, 90,7 %).

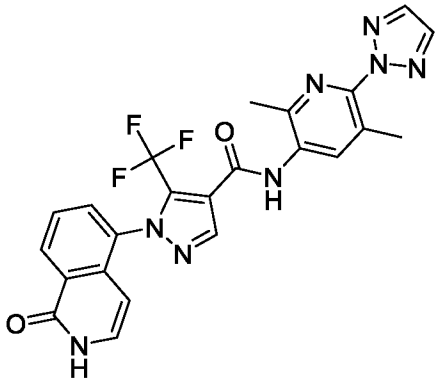
C. 2,5-Диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 161c



, 161c

2,5-Диметил-3-нітро-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин (200 мг, 3,19 ммоль), залізо (1,07 г, 19,2 ммоль), NH_4Cl (1,03 г, 19,2 ммоль) додавали до суміші THF (20 мл) і води (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (50 мл × 3). Об'єднані фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 40/60). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді олії жовтого кольору (360 мг, 59,6 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,82 (с, 2H), 6,91 (с, 1H), 3,78 (шир. с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

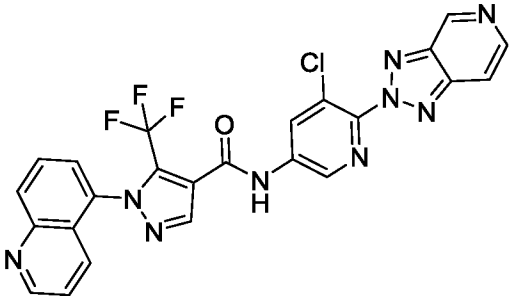
D. N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 161



До розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (213,2 мг, 0,66 ммоль), 2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (150 мг, 0,79 ммоль) і піридину (522,5 мг, 6,61 ммоль) у CH_2Cl_2 (15 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (304 мг, 1,98 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 4 год. і при 40 °C протягом 3 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (30 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт потім очищали препаративною ВЕРХ (від 33 % до 63 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з отриманням продукту (190 мг, 57,4 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,60 (шир. д, J=5,7 Гц, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,11 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,95–7,89 (м, 1H), 7,65 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=6,1, 7,2 Гц, 1H), 5,67 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,47 (шир. с, 3H), 2,19 (с, 3H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 495,0.

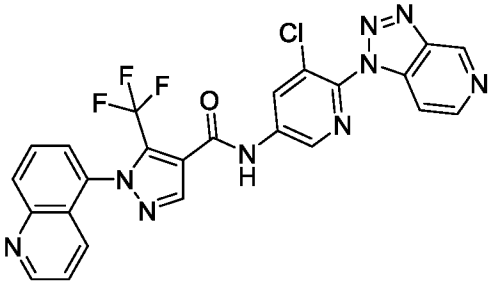
Приклад 162 і приклад 163

N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 162

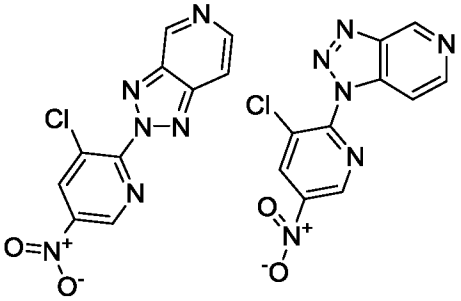


і

N-(6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 163



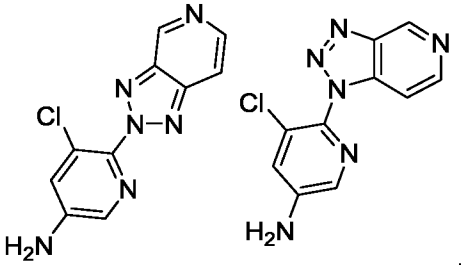
A. Суміш 2-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридину й 1-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридину, 162a



, 162a

3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин (0,62 г, 5,18 ммоль) додавали до суміші 2,3-дихлор-5-нітропіридину (1 г, 5,18 ммоль) і карбонату калію (3,58 мг, 25,9 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл). Суміш перемішували при кт протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 1:0 до петролейного етеру/етилацетату = 0:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (580 мг, 40 %).

B. Суміш 6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-аміну й 6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-1-іл)-5-хлорпіридин-3-аміну, 162b

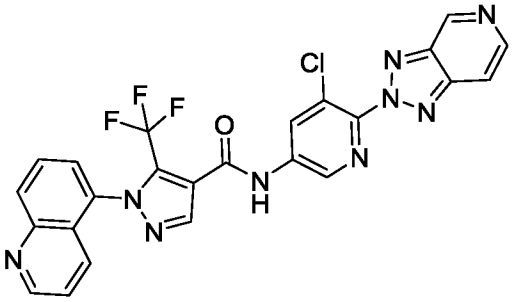


, 162b

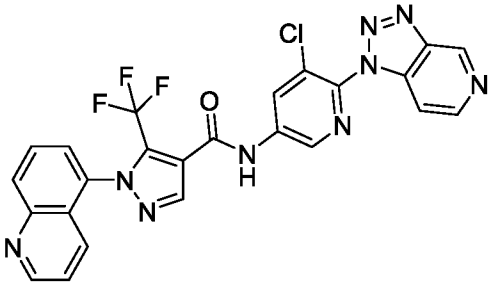
Залізо (0,535 г, 9,58 ммоль) і хлорид амонію (0,512 г, 9,58 ммоль) додавали до суміші 2-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридину й 1-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридину (530 мг, 0,958 ммоль) у THF (20 мл), воді (10 мл) і метанолі (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували

через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (20 мл × 2). Об'єднані фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді олії коричневого кольору (330 мг, 69,8 %).

C. N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 162



і N-(6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 163

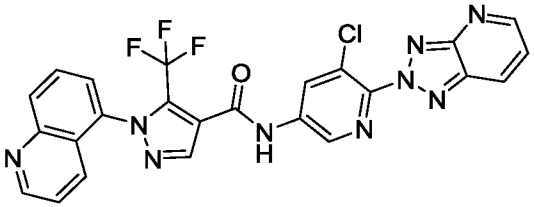


$POCl_3$ (0,49 мг, 5,36 ммоль) додавали до суміші 6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-аміну й 6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-1-іл)-5-хлорпіридин-3-аміну (330 мг, 1,34 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (493,9 мг, 1,61 ммоль) і піридину (0,54 мл, 6,70 ммоль) у дихлорметані (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 2 год. Насич. розчин $NaHCO_3$ (20 мл) додавали до суміші. Суміш екстрагували етилацетатом (30 мл × 2). Органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 27 % до 57 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з отриманням N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду, сполука 162 (340 мг, 47,3 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,73 (1 H, с), 9,87 (1 H, с), 9,06–9,12 (2 H, м), 8,87 (1 H, д, J=2,20 Гц), 8,77 (1 H, д, J=5,95 Гц), 8,75 (1 H, с), 8,36 (1 H, д, J=8,60 Гц), 8,07 (1 H, д, J=5,51 Гц), 7,98–8,03 (1 H, м), 7,94–7,98 (1 H, м), 7,69–7,76 (2 H, м). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 535,9; і

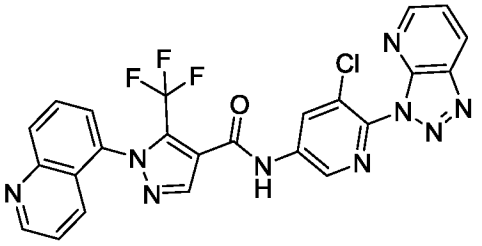
N-(6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду, сполука 163 (70 мг, 9,4 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,77 (1 H, с), 9,53 (1 H, д, J=0,88 Гц), 9,08–9,18 (2 H, м), 8,88 (1 H, д, J=2,21 Гц), 8,78 (1 H, с), 8,70 (1 H, д, J=5,95 Гц), 8,37–8,44 (2 H, м), 7,98–8,09 (2 H, м), 7,83–7,89 (1 H, м), 7,75–7,82 (1 H, м). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 535,9.

Приклад 164 і приклад 165

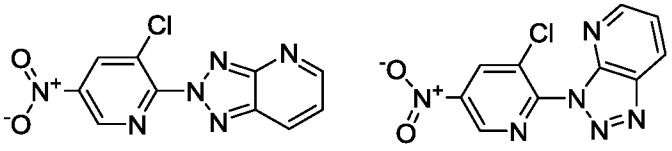
N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 164



і N-(6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 165



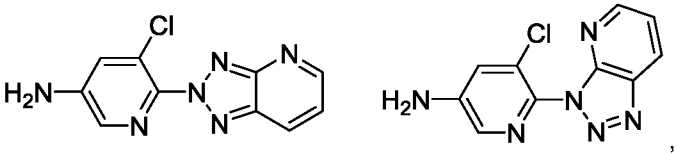
A. Суміш 2-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридину й 3-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридину, 164a



, 164a

1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин (3,5 г, 18,14 ммоль) додавали до суміші 2,3-дихлор-5-нітропіридину (2,18 г, 18,14 ммоль) і карбонату калію (7,5 мг, 54,41 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл). Суміш перемішували при кт протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 70:30). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (4,2 г, 83,7 %).

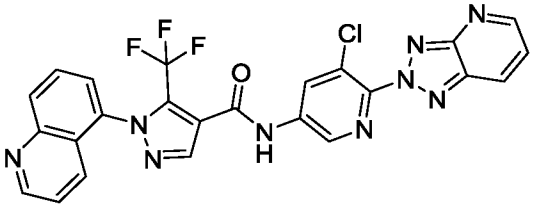
B. Суміш 6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-аміну й 6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіридин-3-аміну, 164b



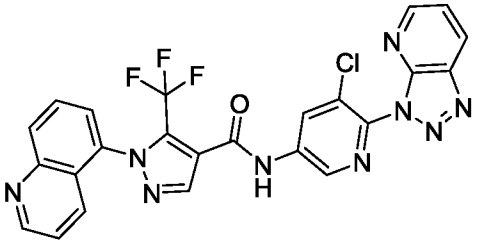
, 164b

Залізо (2,02 г, 36,1 ммоль) і хлорид амонію (1,93 г, 36,1 ммоль) додавали до суміші 2-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридину й 3-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридину (4,0 г, 7,23 ммоль) у THF (40 мл), воді (10 мл) і метанолі (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (20 мл × 3). Об'єднані фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 10:1 до 1:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді олії коричневого кольору (3,2 г, 86,1 %).

C. N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 164



і N-(6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 165



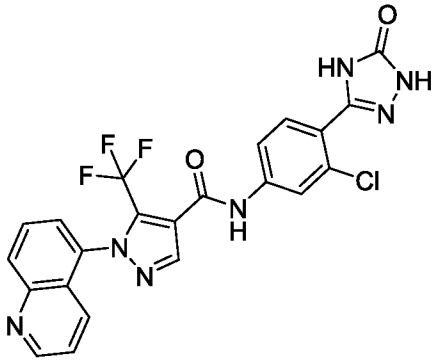
$POCl_3$ (239 мг, 1,56 ммоль) додавали до суміші 6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-2-іл)-5-

хлорпіридин-3-аміну й 6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіридин-3-аміну (200 мг, 0,39 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (143,5 мг, 0,47 ммоль) і піридину (185 мл, 2,34 ммоль) у дихлорметані (8 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 4 год. Насич. розчин $NaHCO_3$ (10 мл) додавали до суміші. Суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 3). Органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали ВЕРХ з оберненою фазою (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з отриманням N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду, сполука 164 (35,7, 16,9 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,44 (с, 1H), 9,06 (шир. с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,84 (шир. д, J=3,7 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,35 (шир. дд, J=8,2, 16,5 Гц, 2H), 8,01–7,88 (м, 2H), 7,76–7,59 (м, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 535,9; і

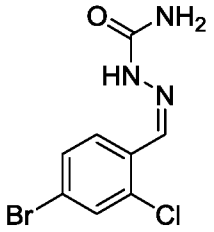
N-(6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду, сполука 165 (21 мг, 9,6 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,51 (с, 1H), 9,08 (дд, J=2,2, 3,5 Гц, 1H), 9,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,84–8,75 (м, 3H), 8,68 (с, 1H), 8,35 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,02–7,94 (м, 2H), 7,73–7,68 (м, 2H), 7,64 (дд, J=4,6, 8,4 Гц, 1H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 535,9.

Приклад 166

N-(3-хлор-4-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 166



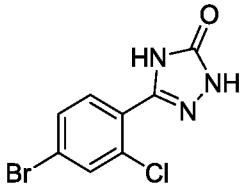
A. 2-(4-Бром-2-хлорбензиліден)гідразин-1-карбоксамід, 166a



, 166a

Розчин 4-бром-2-хлорбензальдегіду (5,0 г, 22,78 ммоль), ацетату натрію (3,74 г, 45,57 ммоль), гідразинкарбоксаміду (1,71 г, 22,78 ммоль) у метанолі (50 мл) і воді (50 мл) перемішували при 50 °C протягом 5 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури й фільтрували. Тверду речовину промивали етилацетатом (10 мл × 3). Тверду речовину сушили з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (3 г, 47,6 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,63 (шир. с, 2 H), 7,54 (дд, J=8,60, 1,76 Гц, 1 H), 7,75 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,12–8,19 (м, 2 H), 10,55 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 277,9.

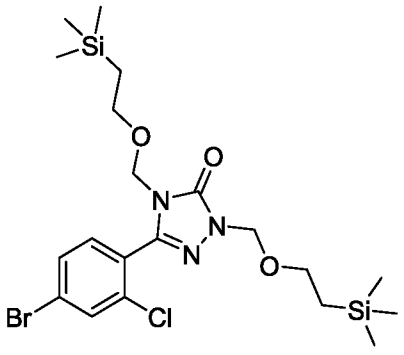
B. 5-(4-Бром-2-хлорфеніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-он, 166b



, 166b

Додавали по краплях бром (931,5 мкл, 18,1 ммоль) до розчину 2-(4-бром-2-хлорбензиліден)гідразин-1-карбоксаміду (2,0 г, 7,23 ммоль) в оцтовій кислоті (15 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, до суміші додавали ТМЕВ (60 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Суміш фільтрували й сушили тверду речовину з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (1 г, 50 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 275,9.

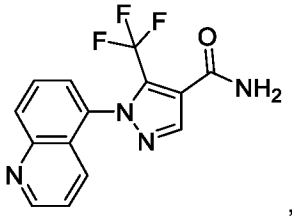
C. 5-(4-Бром-2-хлорфеніл)-2,4-біс(2-(триметилсиліл)етокси)метил)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-он, 166c



, 166c

Гідрид натрію (437,1 мг, 10,93 ммоль) додавали до розчину 5-(4-бром-2-хлорфеніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-ону (1,0 г, 3,64 ммоль) у DMF (10 мл) при 0 °C. Після перемішування при 0 °C протягом 1 год. до суміші по краплях додавали (2-(хлорметокси)етил)триметилсилан (2,579 мл, 14,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду (20 мл) до реакційної суміші і водну фазу екстрагували етилацетатом (30 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50). Елюент збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді безбарвної олії (вихід 400 мг, 21 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн -0,05 до -0,02 (м, 9 H), -0,01–0,01 (м, 9 H), 0,80–0,87 (м, 2 H), 0,94–1,00 (м, 2 H), 3,52–3,59 (м, 2 H), 3,68–3,74 (м, 2 H), 4,95 (с, 2 H), 5,25 (с, 2 H), 7,40 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,54 (дд, J=8,27, 1,87 Гц, 1 H), 7,70 (д, J=1,76 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 536,2.

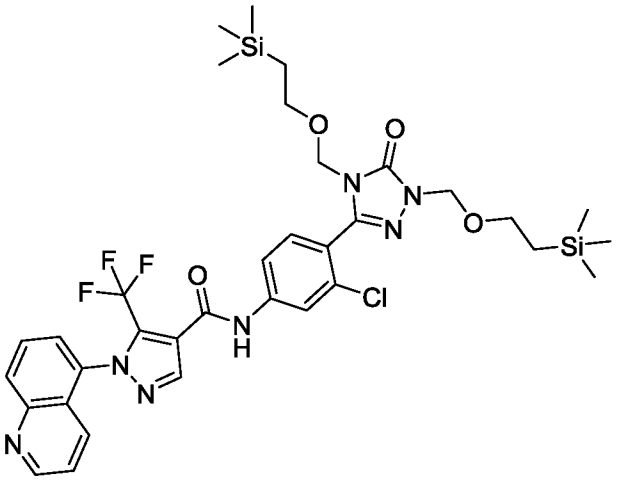
D. 1-(Хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 166d



, 166d

HBTU (1,65 г, 4,35 ммоль) додавали до суміші 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 3b (0,89 г, 2,90 ммоль), хлориду амонію (775 мг, 14,5 ммоль), DIEA (2,46 мл, 14,5 ммоль) у DMF (15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. До реакційного розчину додавали воду (20 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (30 мл × 3). Органічний шар концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали хроматографією (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 600 мг, 65 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 307,0.

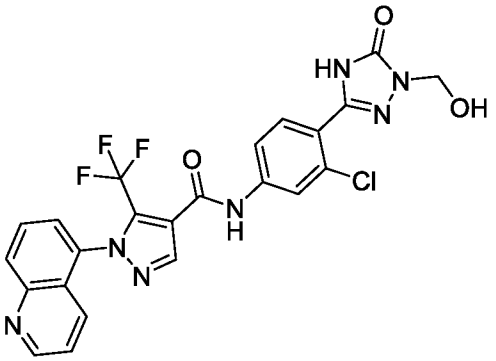
E. N-(3-хлор-4-(5-оксо-1,4-біс((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 166e



, 166e

$Pd(OAc)_2$ (15,95 мг, 0,071 ммоль) і Xantphos (41,1 мг, 0,071 ммоль) додавали до розчину 5-(4-бром-2-хлорфеніл-2,4-біс((2-триметилсиліл)етокси)метил)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-ону (380 мг, 0,71 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (293 мг, 0,92 ммоль) і карбонату цезію (810 мг, 2,49 ммоль) у діоксані (5 мл) в атмосфері N_2. Суміш перемішували при 100 °C протягом ночі. Суміш фільтрували, а фільтрати концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Елюент збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 480 мг, 76 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 760,1.

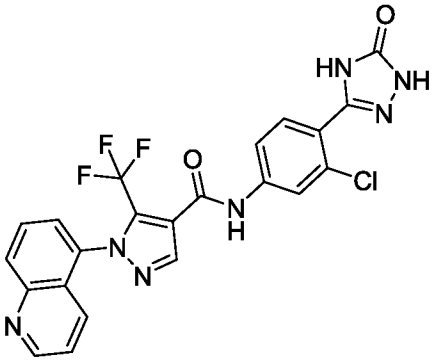
F. N-(3-хлор-4-(1-(гідроксиметил)-5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 166f



, 166f

N-(3-хлор-4-(5-оксо-1,4-біс((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (400 мг, 0,45 ммоль) у TFA/DCM (1:2, 1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш концентрували з утворенням неочищеного продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії. РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 531,0.

G. N-(3-хлор-4-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 166

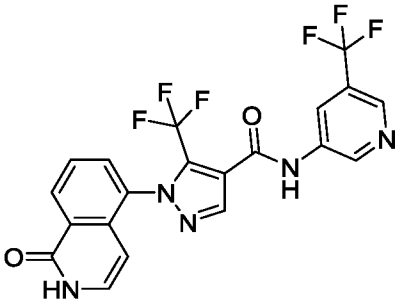


N-(3-хлор-4-(1-(гідроксиметил)-5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (386 мг, 0,525 ммоль) і TEA (1061 мг, 10,49 ммоль) у метанолі (5 мл) перемішували при 50 °C протягом 3 год. Суміш концентрували з

утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 20 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з утворенням твердої речовини білого кольору (вихід 120 мг, 45,5 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,58–7,71 (м, 3 H), 7,77 (дд, J=8,60, 1,98 Гц, 1 H), 7,88–7,93 (м, 1 H), 7,94–8,00 (м, 1 H), 8,06 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,33 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,54 (с, 1 H), 9,06 (дд, J=4,08, 1,65 Гц, 1 H), 10,93 (шир. с, 1 H), 11,77 (шир. с, 2 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 489,9.

Приклад 167

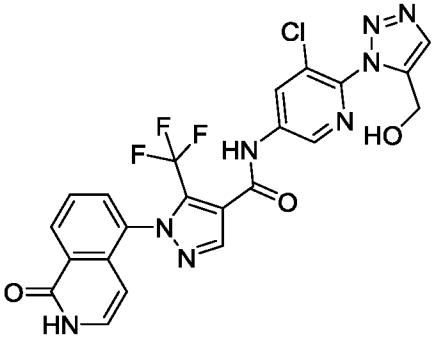
1-(1-Оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 167



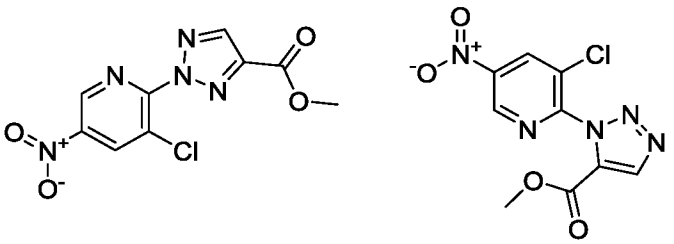
До розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (345,9 мг, 0,888 ммоль) і 5-(трифторметил)піридин-3-аміну (120 мг, 0,74 ммоль) у піридині (3 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (227 мг, 1,48 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 4 год. і при 40 °C протягом 3 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH до 7–8, і суміш екстрагували етилацетатом (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт потім очищали препаративною ВЕРХ (від 37 % до 57 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з отриманням 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (130 мг, 37 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,67 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,26–7,31 (м, 1 H), 7,68 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,94 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 8,44 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 8,75 (с, 1 H), 9,12 (с, 1 H), 11,18 (с, 1 H), 11,64 (шир. д, J=4,63 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 467,9

Приклад 168

N-(5-хлор-6-(5-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 168



A. Суміш метил 2-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату й метил 1-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату, 168a

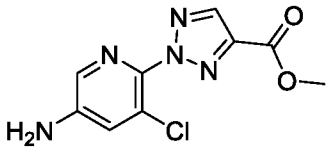


, 168a

Карбонат калію (10,0 г, 72,5 ммоль) додавали до розчину 2,3-дихлор-5-нітропіридину (7,0 г, 36,3 ммоль) і метил 1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (4,61 мг, 36,3 ммоль) у MeCN (30 мл). Суміш піддавали реакції при 60 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії

жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 40:60). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 8,8 г, 42,8).

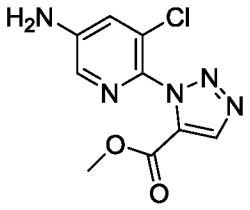
B. Метил 2-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 168b



, 168b

і

метил 1-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат, 168c

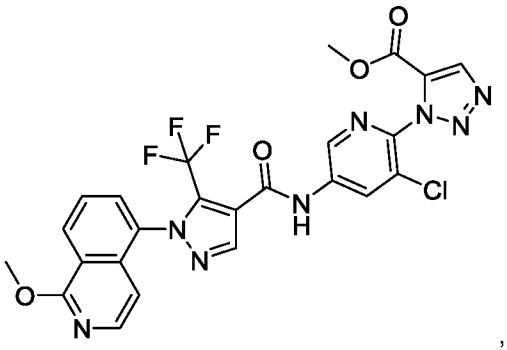


, 168c

Суміш метил 2-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату й метил 1-(3-хлор-5-нітропіридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату (8,8 г, 15,5 ммоль) додавали до суміші заліза (8,66 г, 155,1 ммоль), NH_4Cl (8,30 г, 155,1 ммоль) у THF (30 мл) і воді (15 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору, неочищений продукт колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 2:1 до етилацетату). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням метил 2-(5-аміно-3хлорпіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату в вигляді твердої речовини жовтого кольору, 168c (1,80 г, 45,7 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 3,98 (с, 3 H), 4,21 (с, 2 H), 7,16 (д, J=2,51 Гц, 1 H), 7,90 (д, J=2,51 Гц, 1 H), 8,26–8,33 (м, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 254,0; і

метил 1-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату в вигляді олії жовтого кольору, 168d (1,10 г, 28,0 %), ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 3,99 (с, 3 H), 4,33 (шир. с, 2 H), 7,20 (д, J=2,51 Гц, 1 H), 7,91 (д, J=2,76 Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 8,46–8,53 (м, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 254,0.

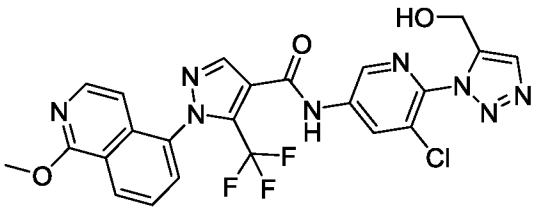
D. Метил 1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат, 168e



, 168e

До розчину 1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (1,10 г, 3,26 ммоль), метил 1-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксиату (910 мг, 3,59 ммоль) і піридину (774 мг, 9,79 ммоль) у CH_2Cl_2 (20 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (600 мг, 3,91 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. і додавали 20 мл насич. $NaHCO_3$. Реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 1:1 до етилацетату) з отриманням продукту (1,10 г, 52,1 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 573,1.

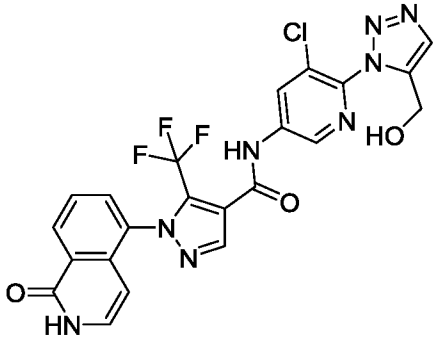
E. N-(5-хлор-6-(5-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 168f



, 168f

$LiAlH_4$ (61,6 мг, 1,62 ммоль) повільно додавали до розчину метил 1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату (300 мг, 0,46 ммоль) у THF (10 мл) при 0 °C, суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Воду (61 мкл) додавали до суміші при 0 °C, і суміш перемішували протягом 10 хв. NaOH (61 мкл, 15 % у воді) додавали до суміші при 0 °C і суміш перемішували протягом 10 хв. Додатково до суміші додавали воду (183 мкл) при 0 °C, і суміш перемішували протягом 10 хв. До суміші додавали $MgSO_4$, і суміш фільтрували. Фільтрат концентрували з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору (180 мг, 61,2 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 545,1.

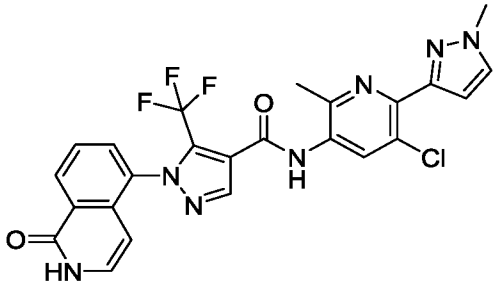
F. N-(5-хлор-6-(5-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 168



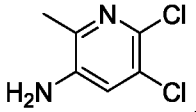
До N-(5-хлор-6-(5-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (180 мг, 0,28 ммоль) в ізопропанолі (4 мл) додавали концентровану. HCl (2 мл) і реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 12 % до 42 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl), збирали чисті фракції і концентрували органічний розчинник в умовах зниженого тиску та ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 36 мг, 23,9 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,65 (с, 2 H), 5,67 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,31 (т, J=6,53 Гц, 1 H), 7,68 (т, J=7,78 Гц, 1 H), 7,96 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 8,42–8,50 (м, 2 H), 8,54–8,73 (м, 2 H), 8,90 (шир. с, 1 H), 11,27–11,47 (м, 1 H), 11,65 (шир. д, J=5,02 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 530,9.

Приклад 169

N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 169



A. 5,6-Дихлор-2-метилпіридин-3-амін, 169a

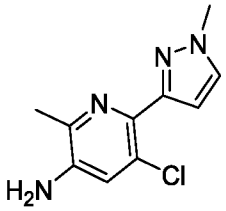


, 169a

Залізо (0,811 г, 14,5 ммоль) і хлорид амонію (0,775 г, 14,5 ммоль) додавали до суміші 2,3-дихлор-6-метил-5-нітропіридину (0,60 г, 2,90 ммоль) у метанолі (20 мл), THF (40 мл) і воді (10

мл). Суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. До суміші додавали етилацетат (100 мл). Осад збирали фільтрацією. Суміш промивали (100 × 3 мл) етилацетатом. Фільтрат збирали й концентрували в умовах зниженого тиску. До суміші додавали 10 % розчин $NaHCO_3$ (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (100 мл × 2). Органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували, а фільтрат видаляли з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 0:1). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 0,45 г, 88 %).

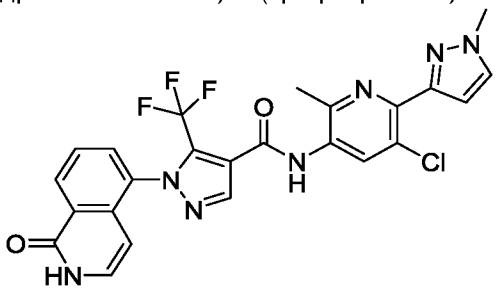
B. 5-Хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-амін, 169b



, 169b

[1,1′-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) у комплексі з дихлорметаном (113 мг, 0,14 ммоль) додавали до розчину 5,6-дибром-2-метилпіридин-3-аміну (350 мг, 1,98 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (535 мг, 2,57 ммоль) і ацетату калію (582 мг, 5,93 ммоль) у діоксані/воді (3:1, 10 мл) в атмосфері N_2 при 100 °C протягом ночі. Суміш фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Елюент збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 315 мг, 72 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 222,9.

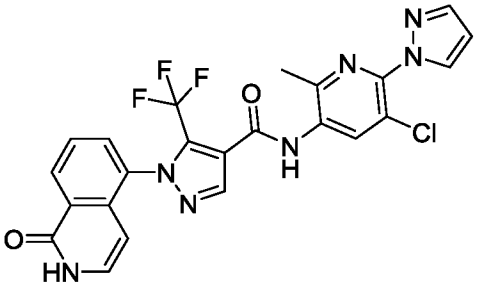
C. N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 169



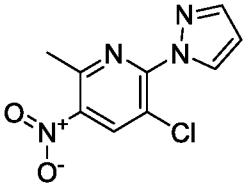
До розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (175 мг, 0,45 ммоль) і 5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-аміну (110 мг, 0,49 ммоль) і піридину (363 мкл, 4,49 ммоль) у дихлорметані (5 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (68,9 мг, 0,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. До суміші додавали воду (5 мл), додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH до 7–8, і реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (5 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт потім очищали препаративною ВЕРХ (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (105 мг, 44 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,52 (шир. с, 3 H), 3,93 (с, 3 H), 5,69 (шир. д, J=7,50 Гц, 1 H), 6,75 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 7,29 (шир. с, 1 H), 7,67 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,79 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 7,93 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 8,09 (с, 1 H), 8,44 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 10,40 (с, 1 H), 11,62 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 527,9.

Приклад 170

N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 170



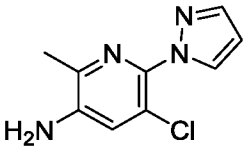
A. 3-Хлор-6-метил-5-нітро-2-(1H-піразол-1-іл)піридин, 170a



, 170a

Розчин 2,3-дихлор-6-метил-5-нітропіридину (1,2 г, 5,80 ммоль), 1H-піразолу (987 мг, 14,5 ммоль) і карбонат калію (2,40 мг, 17,4 ммоль) у MeCN (20 мл) перемішували при кт протягом ночі й при 40 °C додатково 8 год. Суміш фільтрували й твердий продукт промивали етилацетатом (20 мл × 3). Фільтрат концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50). Елюент збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 650 мг, 47 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,77 (с, 3 H), 6,64 (т, J=1,76 Гц, 1 H), 7,92 (с, 1 H), 8,49 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 8,84 (с, 1 H).

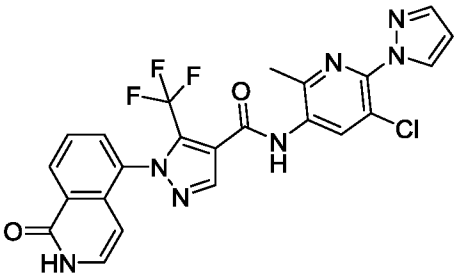
B. 5-Хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-амін, 170b



, 170b

Залізо (0,761 г, 13,6 ммоль) і хлорид амонію (0,718 г, 13,6 ммоль) додавали до суміші 3-хлор-6-метил-5-нітро-2-(1H-піразол-1-іл)піридину (0,650 г, 2,72 ммоль) у метанолі (5 мл), THF (10 мл) і воді (5 мл). Суміш перемішували при 70 °C протягом 2 год. Додавали 10 мл насич. розчину $NaHCO_3$ до суміші, суміш фільтрували, а фільтрат екстрагували етилацетатом (15 мл × 3). Органічні шари сушили (Na_2SO_4), а розчинник видаляли з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (500 мг, 88 %).

C. N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 170

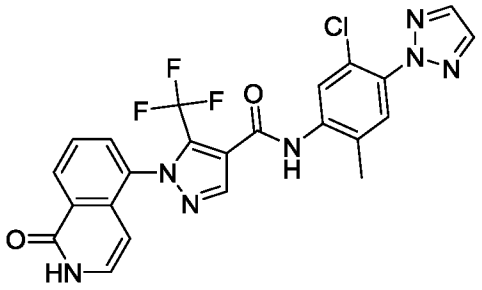


До розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (146 мг, 0,70 ммоль) і 5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-аміну (200 мг, 0,58 ммоль) у піридині (5 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (108 мкл, 1,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. До суміші додавали воду (5 мл), додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH до 7–8, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт потім очищали препаративною ВЕРХ (від 32 % до 62 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (160 мг, 53 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,53 (шир. с, 3 H), 5,68 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 6,52–6,58 (м, 1 H), 7,27–7,33 (м, 1 H), 7,68 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,81 (д, J=1,32 Гц, 1 H), 7,94 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 8,27 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,30 (с, 1

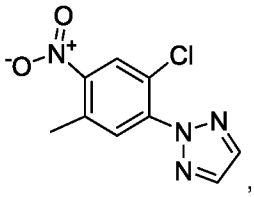
H), 8,44 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 10,54 (с, 1 H), 11,63 (шир. д, J=5,95 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 514,2.

Приклад 171

N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 171



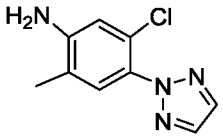
A. 2-(2-Хлор-5-метил-4-нітрофеніл)-2H-1,2,3-триазол, 171a



, 171a

Суміш 1,2-дихлор-4-метил-5-нітробензолу (1,0 г, 4,85 ммоль), 2H-1,2,3-триазолу (0,32 г, 5,83 ммоль), карбонату калію (2,01 г, 14,56 ммоль) і фториду калію (226 мг, 3,88 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі. Тверду речовину збирали фільтрацією, а потім промивали 50 мл етилацетату. Розчинник концентрували з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 50:50). Розчинник концентрували з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 180 мг, 15,5 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,69 (с, 1 H), 7,64 (д, J=1,00 Гц, 1 H), 7,40 (д, J=1,25 Гц, 1 H), 7,21 (с, 1 H) 2,11 (с, 3 H).

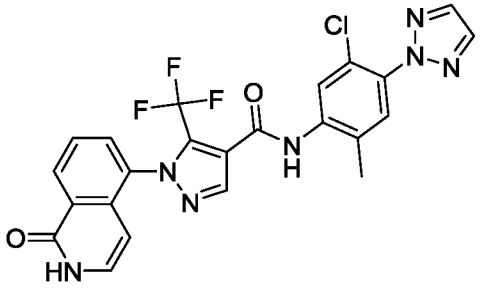
B. 5-Хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)анілін, 171b



, 171b

Залізо (0,772 г, 13,8 ммоль) і хлорид амонію (0,74 г, 13,8 ммоль) додавали до суміші 2-(2-хлор-5-метил-4-нітрофеніл)-2H-1,2,3-триазол (660 мг, 2,77 ммоль) у метанолі (4 мл), THF (6 мл) і воді (3 мл). Суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. До суміші додавали етилацетат (50 мл). Осад збирали фільтрацією, а залишок промивали етилацетатом (50 × 3 мл). Фільтрат збирали й концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 1:1). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 0,50 мг, 95 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,97 (с, 2 H), 7,13 (с, 1 H), 6,77 (с, 1 H), 5,58 (с, 2 H), 3,33 (с, 2 H), 2,48 (шир. с, 2 H), 2,05 (с, 3 H).

C. N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 171

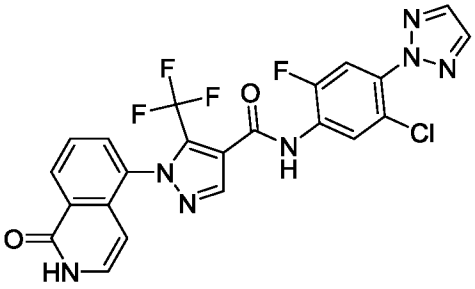


До розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (150 мг, 0,46 ммоль) і 5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)анілін (96,8 мг, 0,46

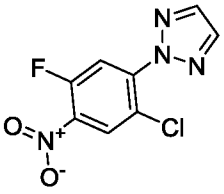
ммоль) і піридину (220 мг, 2,78 ммоль) у дихлорметані (10 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (285 мг, 1,86 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH до 9–10, і реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт потім очищали препаративною ВЕРХ (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (131 мг, 54,7 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,60 (шир. д, J=5,51 Гц, 1 H), 10,35 (с, 1 H), 8,36–8,53 (м, 2 H), 8,13 (с, 2 H), 7,81–7,95 (м, 2 H), 7,59–7,68 (м, 2 H), 7,26 (дд, J=7,17, 6,06 Гц, 1 H), 5,66 (шир. д, J=7,50 Гц, 1 H), 2,27–2,37 (м, 3 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 514,2.

Приклад 172

N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 172



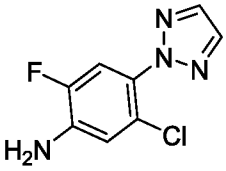
A. 2-(2-Хлор-5-фтор-4-нітрофеніл)-2H-1,2,3-триазол, 172a



, 172a

Суміш 1-хлор-2,4-дифтор-5-нітробензолу (3,0 мг, 15,5 ммоль), 2H-1,2,3-триазолу (1,61 мл, 23,3 ммоль) і карбонату калію (6,42 г, 46,5 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) перемішували при 30 °C протягом 2 год. Тверду речовину збирали фільтрацією й промивали 100 мл етилацетату й 100 мл дихлорметану. Розчинник концентрували з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 10:1 до 1:2). Розчинник концентрували з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (0,6 г, 16 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,79 (шир. д, J=10,80 Гц, 1 H), 7,95 (с, 2 H), 8,32 (шир. д, J=7,06 Гц, 1 H).

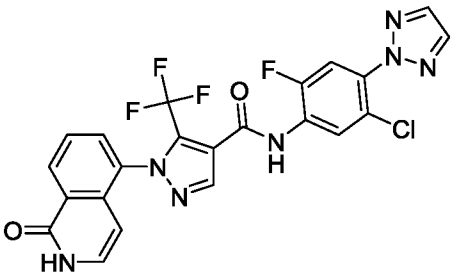
B. 5-Хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)анілін, 172b



, 172b

Залізо (0,692 г, 12,4 ммоль) і хлорид амонію (0,661 г, 12,4 ммоль) додавали до суміші 2-(2-хлор-5-фтор-4-нітрофеніл)-2H-1,2,3-триазолу (600 мг, 2,47 ммоль) у метанолі (20 мл), THF (40 мл) і воді (10 мл). Суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. До суміші додавали етилацетат (50 мл). Осад збирали фільтрацією. Суміш промивали (50 × 3 мл) етилацетатом. Фільтрат збирали й концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 0:1). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 0,50 мг, 81 %). 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,93 (с, 2 H), 6,93 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=11,25 Гц, 1 H), 7,99–8,04 (м, 2 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 212,9.

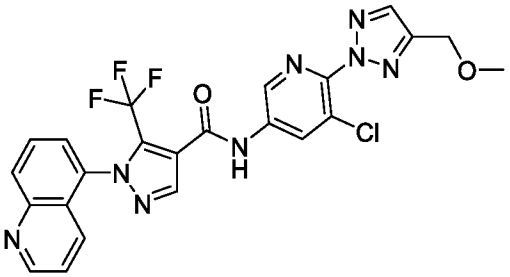
C. N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 172



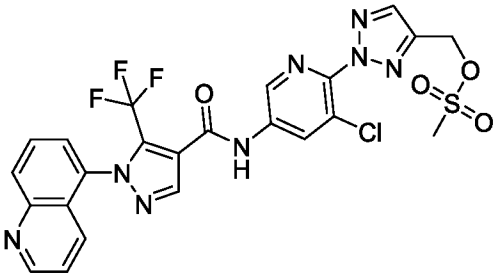
До розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (152 мг, 0,47 ммоль) і 5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)анілін (100 мг, 0,47 ммоль) і піридину (149 мг, 1,888 ммоль) у дихлорметані (10 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (144 мг, 0,94 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH до 9–10, і реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт потім очищали препаративною ВЕРХ (від 32 % до 62 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (135 мг, 55,4 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,67 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,27 (дд, J=7,28, 5,95 Гц, 1 H), 7,65 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,86 (д, J=10,58 Гц, 1 H), 7,90–7,94 (м, 1 H), 8,18 (с, 2 H), 8,24 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 8,42 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 10,81 (с, 1 H), 11,60 (шир. д, J=5,07 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 518,0.

Приклад 173

N-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 173



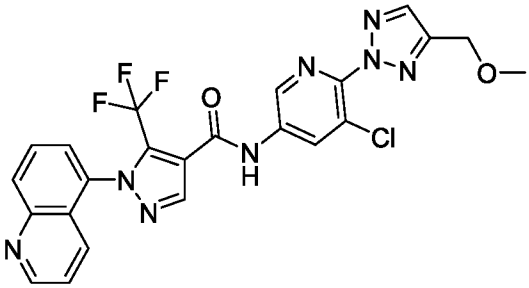
A. (2-(3-Хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил метансульфонат, 173a



, 173a

Розчин N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 136 (420 мг, 0,79 ммоль) у DCM (8 мл) охолоджували до 0 °C, додавали TEA (240 мг, 2,37 ммоль), а потім по краплях додавали метансульфоніл хлорид (136 мг, 1,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Суміш концентрували, сушили й використовували безпосередньо на наступній стадії.

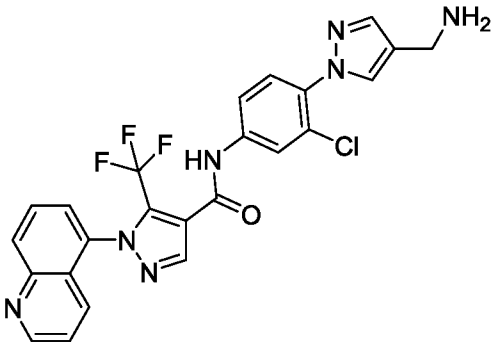
B. N-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 173



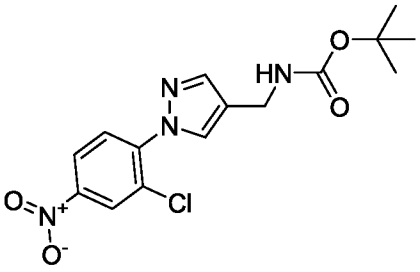
Розчин (2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-іл)метил метансульфонату (150 мг, чистота 95 %, 0,24 ммоль) у метанолі (20 мл), перемішували при 50 °C протягом 2 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 31 % до 61 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 25 мг, 19,3 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 3,44 (д, J=0,66 Гц, 3 H), 4,67 (с, 2 H), 7,61–7,66 (м, 1 H), 7,75 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,83 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 7,94–7,99 (м, 1 H), 8,01 (с, 1 H), 8,33 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 8,72 (дд, J=2,21, 1,32 Гц, 1 H), 8,79 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,00 (д, J=3,97 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 528,9.

Приклад 174

N-(4-(4-(амінометил)-1H-піразол-1-іл)-3-хлорфеніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 174



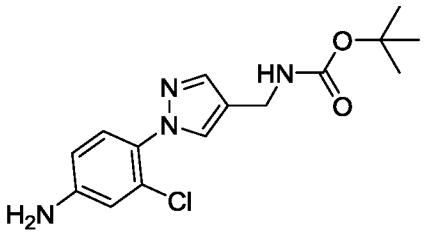
A. трет-Бутил ((1-(2-хлор-4-нітрофеніл)-1H-піразол-4-іл)метил)карбамат, 174a



, 174a

Карбонат калію (350 мг, 2,54 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-1-фтор-4-нітробензолу (245 мг, 1,39 ммоль), трет-бутил ((1H-піразол-4-іл)метил)карбамату (250 мг, 1,27 ммоль) у MeCN (5 мл), суміш перемішували при 80 °C протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 1:1). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 440 мг, 98,4 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 353,0.

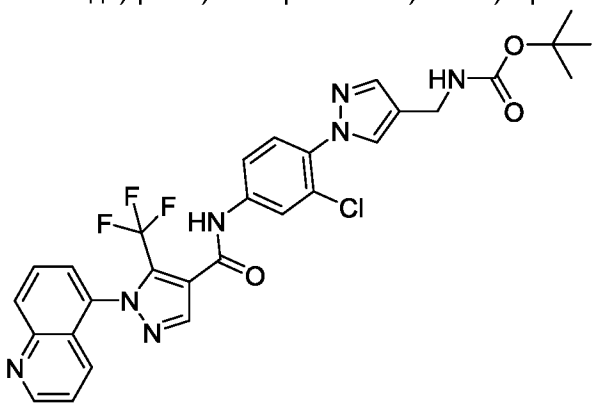
B. трет-Бутил ((1-(4-аміно-2-хлорфеніл)-1H-піразол-4-іл)метил)карбамат, 174b



, 174b

Залізо (348,3 мг, 6,24 ммоль) і NH_4Cl (333,6 мг, 6,24 ммоль) додавали до суміші трет-бутил ((1-(2-хлор-4-нітробензолу)1H-піразол-4-іл)метил)карбамату (440 мг, 1,25 ммоль) у THF (20 мл), H_2O (5 мл), MeOH (5 мл), реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (20 мл × 2), об'єднані фільтрати концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 20/80). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору (388 мг, 96,4 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 323,0.

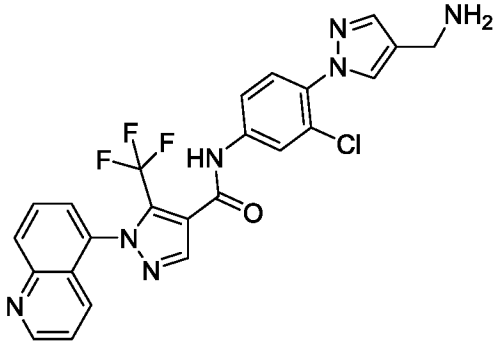
C. трет-Бутил ((1-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-1H-піразол-4-іл)метил)карбамат, 174c



, 174c

трет-Бутил ((1-(4-аміно-2-хлорфеніл)-1H-піразол-4-іл)метил)карбамат (140 мг, 0,43 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 3b (133,3 мг, 0,43 ммоль), DIEA (280,3 мг, 2,17 ммоль) розчиняли в DMF (4 мл) і додавали HATU (247,4 мг, 0,65 ммоль), суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) і реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл × 2), об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору (вихід 200 мг, 36,8 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 612,2.

D. N-(4-(4-(амінометил)-1H-піразол-1-іл)-3-хлорфеніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 174

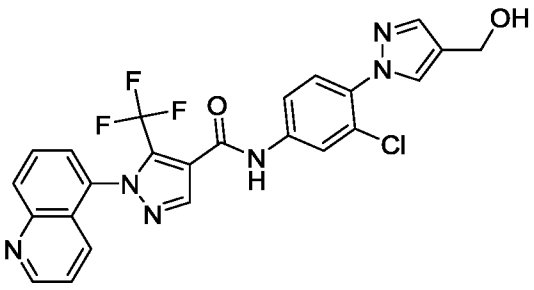


HCl/діоксан (10 мл) додавали до трет-бутил ((1-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-1H-піразол-4-іл)метил)карбамат (88 мг, 0,14 ммоль), суміш перемішували при кт 10 хв. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 15 % до 45 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl). Чисті фракції збирали, й органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини блідо-білого кольору (вихід 55 мг, 73,9 %). ^{1}H-ЯМР (400

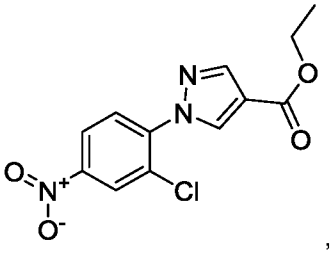
МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 9,37 (1 H, д, J=3,76 Гц), 8,55 (1 H, с), 8,52 (1 H, с), 8,45 (1 H, с), 8,33 (1 H, т, J=8,16 Гц), 8,20 (1 H, с), 8,18–8,20 (1 H, м), 8,17 (1 H, с), 8,11–8,16 (1 H, м), 7,89 (1 H, с), 7,83 (1 H, дд, J=8,78, 2,26 Гц), 7,60 (1 H, д, J=8,78 Гц), 4,18 (2 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 513,0.

Приклад 175

N-(3-хлор-4-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 175



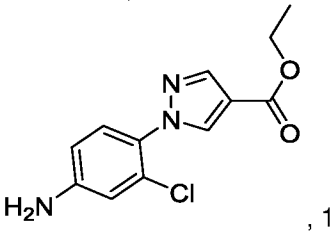
A. Етил 1-(2-хлор-4-нітропіридин)-1H-піразол-4-карбоксилат, 175a



, 175a

2-Хлор-1-фтор-4-нітропіридин (334 мг, 1,90 ммоль) розчиняли в MeCN (10 мл), додавали етил 1H-піразол-4-карбоксилат (222,2 мг, 1,59 ммоль) і карбонат цезію (568 мг, 1,74 ммоль) і перемішували при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували й залишок промивали EtOAc (20 мл × 3), об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 400 мг, 85,3 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 8,90 (с, 1H), 8,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=2,5, 8,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,29 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).

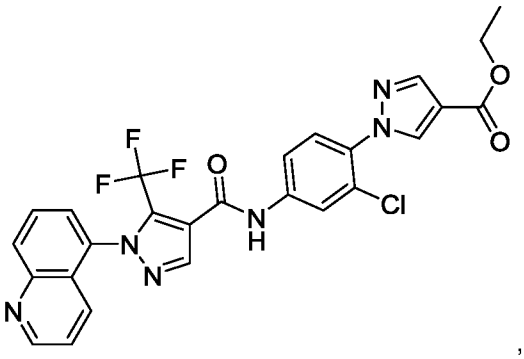
B. Етил 1-(4-аміно-2-хлорфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 175b



, 175b

Етил 1-(2-хлор-4-нітрофеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат (400 мг, 1,25 ммоль) розчиняли в THF (10 мл), додавали залізо (453 мг, 8,12 ммоль), NH_4Cl (434 мг, 2,12 ммоль) і H_2O (10 мл), реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (20 мл × 3). Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30). Бажану фракцію збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 280 мг, 74,2 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 266,1.

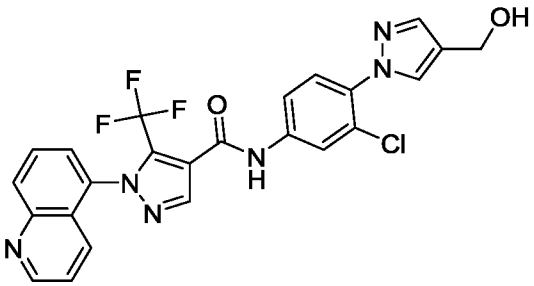
C. Етил 1-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 175c



, 175c

Етил 1-(4-аміно-2-хлорфеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат (130 мг, 0,49 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 3b (100 мг, 0,33 ммоль) і піридин (38,6 мг, 0,49 ммоль) додавали до DCM (10 мл) і по краплях додавали $POCl_3$ (74,9 мг, 0,49 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 16 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) і реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в олії жовтого кольору, яку очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 40/60). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 170 мг, 84,4 %).

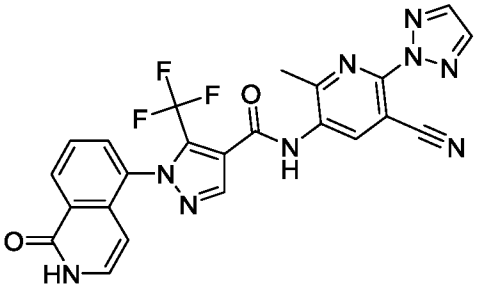
D. N-(3-хлор-4-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 175



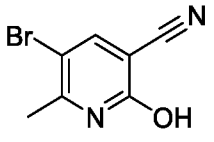
Етил 1-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-1H-піразол-4-карбоксилат (170 мг, чистота 90 %, 0,28 ммоль) розчиняли в THF (10 мл) і перемішували при 0 °C, повільно додавали $LiAlH_4$ (83,4 мг, 2,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 40 год. Додавали воду (10 мл) і реакційну суміш екстрагували EtOAc (10 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 25 % до 55 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 34 мг, 24,1 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,12 (шир. с, 1H), 9,16 (шир. с, 1H), 8,63 (шир. с, 1H), 8,41 (шир. д, J=7,0 Гц, 1H), 8,16 (шир. с, 1H), 8,11–7,93 (м, 3H), 7,82 (шир. с, 3H), 7,69 (шир. с, 1H), 7,60 (шир. с, 1H), 4,46 (шир. с, 2H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 512,9.

Приклад 176

N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 176

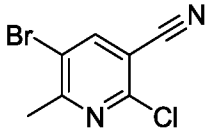


A. 5-Бром-2-гідрокси-6-метилнікотинонітрил, 176a


, 176a

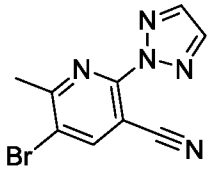
1-Бромпіролідин-2,5-діон (26,54 г, 149,1 ммоль) по краплях додавали до розчину 2-гідрокси-6-метилнікотинонітрилу (10 г, 74,6 ммоль) у DMF (120 мл). Суміш перемішували при 70 °C протягом 2 год. Насич. розчин $NaHCO_3$ (100 мл) додавали до суміші. Суміш екстрагували етилацетатом (300 мл × 3). Відокремлені органічні шари сушили ($MgSO_4$), фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням продукту в вигляді твердої речовини чорного кольору (вихід 14 г, 79 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 212,8.

B. 5-Бром-2-хлор-6-метилнікотинонітрил, 176b


, 176b

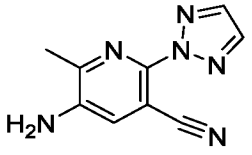
5-Бром-2-гідрокси-6-метилнікотинонітрил (14 г, 58,65 ммоль) у трихлориді фосфору (101,4 г, 661,2 ммоль) перемішували при 80 °C протягом ночі. Концентрували трихлорид фосфору. Додавали насич. розчин $NaHCO_3$ (1000 мл)по краплях до залишку для доведення pH до 7~8. Водну фазу екстрагували етилацетатом (500 мл × 3). Органічну фазу сушили ($MgSO_4$), фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням продукту в вигляді твердої речовини чорного кольору (вихід 9 г, 66 %).

C. 5-Бром-6-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил, 176c


, 176c

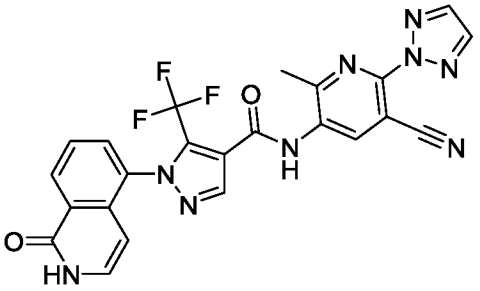
Суміш 5-бром-2-хлор-6-метилнікотинонітрилу (8,5 г, 36,7 ммоль), 2H-1,2,3-триазолу (5,07 г, 73,4 ммоль) і карбонату калію (15,2 г, 110,2 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл) перемішували при 40 °C протягом ночі. Суміш фільтрували й промивали етилацетатом (200 мл × 3). Фільтрат концентрували з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 30/70). Елюент збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 7 г, 72 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,71 (с, 3 H), 8,31 (с, 2 H), 8,90 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 264,0.

D. 5-Аміно-6-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил, 176d


, 176d

Діацетат паладію (170 мг, 0,76 ммоль) і (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-діїл)біс(дифенілфосфан) (438 мг, 0,76 ммоль) додавали до розчину 5-бром-6-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (2,0 г, 7,57 ммоль), трет-бутил карбамат (1331 мг, 11,36 ммоль) і карбонат цезію (7,40 г, 22,7 ммоль) у діоксані при барботуванні N_2. Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом ночі. Суміш фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Елюент збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням 5-аміно-6-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу в вигляді твердої речовини жовтого кольору (300 мг, 18 %), РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 200,8 і трет-бутил (5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамату в вигляді твердої речовини жовтого кольору (600 мг, 26 %).

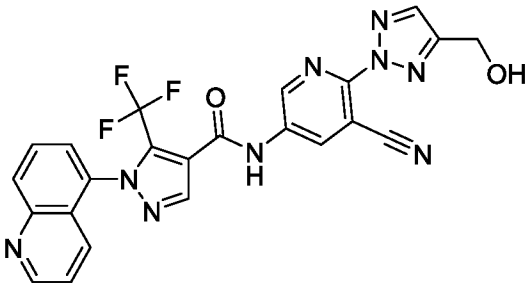
E. N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 176



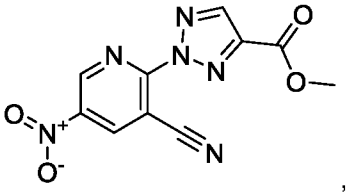
До розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (132 мг, 0,41 ммоль) і 5-аміно-6-метил-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (90 мг, 0,45 ммоль) і піридину (129 мг, 1,64 ммоль) у дихлорметані (20 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (125 мг, 0,82 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали насич. розчин $NaHCO_3$ (20 мл), і суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт потім очищали препаративною ВЕРХ (від 28 % до 58 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (65 мг, 31 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,64 (с, 3 H), 5,66 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 7,24–7,31 (м, 1 H), 7,66 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,93 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 8,29 (с, 2 H) 8,42 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 10,64 (шир. с, 1 H), 11,61 (шир. д, J=5,07 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 505,9.

Приклад 177

N-(5-ціано-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 177



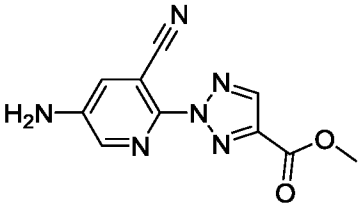
A. Метил 2-(3-ціано-5-нітропіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 177a



, 177a

Карбонат калію (376,5 г, 2,72 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-5-нітронікотинонітрилу (500 мг, 2,72 ммоль) і метил 1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (415,5 мг, 3,27 ммоль) у MeCN (10 мл). Суміш піддавали реакції при кт протягом 3 год., фільтрували, а отриманий залишок промивали EtOAc (50 мл × 3). Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску. Додавали EtOAc (10 мл), суміш перемішували при кт протягом 0,5 год., фільтрували, а отриману тверду речовину збирали й сушили в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 550 мг, 73,6 %).

B. Метил 2-(5-аміно-3-ціанопіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 177b

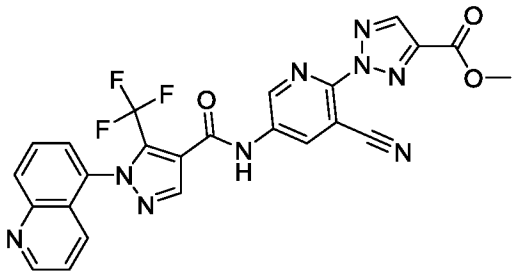


, 177b

Метил 2-(3-ціано-5-нітропіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (550 мг, 2,0 ммоль) розчиняли в THF (20 мл) і метанолі (10 мл), додавали залізо (1,12 г, 20,0 ммоль), NH_4Cl (1,07 г, 20,0 ммоль) і H_2O (5 мл), і реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Реакційну

суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (20 мл × 3). Об'єднані фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 10:1 до 1:1). Бажану фракцію збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 180 мг, 31,2 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 8,70–8,54 (м, 1H), 8,10 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,42 (с, 2H), 3,89 (с, 3H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 245,1.

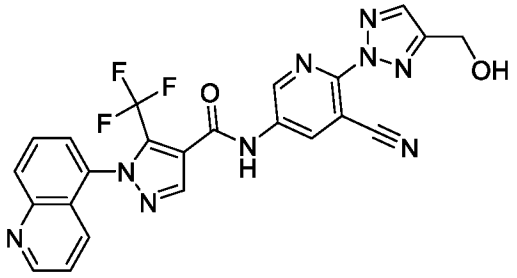
C. Метил 2-(3-ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, 177c



, 177c

Метил 2-(3-ціано-5-нітропіридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (155 мг, 0,63 ммоль), 1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту, 3b (230 мг, 0,75 ммоль) в піридин (297 мг, 3,76 ммоль) по краплях додавали до DCM (10 мл), $POCl_3$ (384 мг, 2,509 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 4 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ для доведення pH до 9–10, додавали воду (30 мл), і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 450 мг, 98,7 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 533,9.

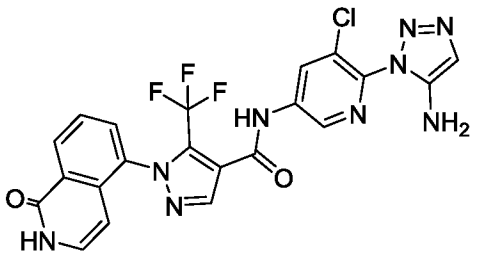
D. N-(5-ціано-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 177



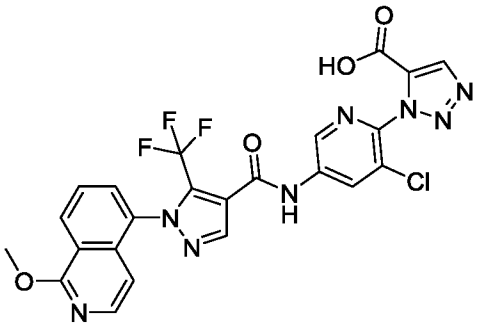
Метил 2-(3-ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (400 мг, чистота 730 %, 0,55 ммоль) розчиняли в THF (10 мл), і реакційну суміш перемішували при 0 °C, потім повільно додавали $LiAlH_4$ (167 мг, 4,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 10 год. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували EtOAc (10 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією. Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (вихід 20 мг, 6,9 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 9,27 (д, J=3,7 Гц, 1H), 9,07 (шир. с, 1H), 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51–8,43 (м, 2H), 8,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,24 (т, J=8,2 Гц, 1H), 8,13–8,07 (м, 2H), 8,03 (дд, J=5,1, 8,6 Гц, 1H), 4,82 (с, 2H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 506,1.

Приклад 178

N-(6-(5-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 178



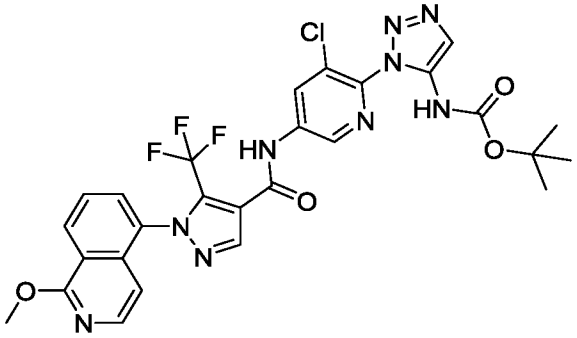
A. 1-(3-Хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота, 178a



, 178a

Гідроксид літію (139 мг, 5,8 ммоль) додавали до розчину метил 1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату (750 мг, 1,16 ммоль) у THF/H_2O = (2:1, 6 мл), суміш піддавали реакції при 25 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, до суміші додавали 1 M розчин HCl для доведення до pH ~5 з отриманням твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією й сушили з отриманням продукту (600 мг, 88,7 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 559,0.

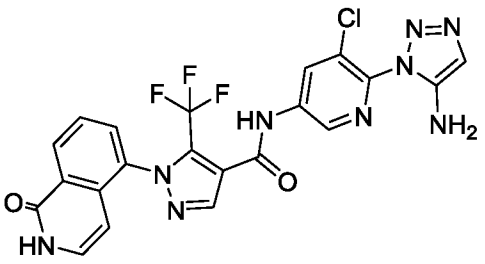
B. трет-Бутил (1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбамат, 178b



, 178b

До розчину 1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти (550 мг, 0,94 ммоль) у трет-бутанолі (10 мл) в атмосфері N_2 додавали DPPA (311 мг, 1,13 ммоль) і TEA (286 мг, 2,83 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом ночі, додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл) і суміш екстрагували EtOAc (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 2:1 до етилацетату). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 180 мг, 27,9 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 630,2.

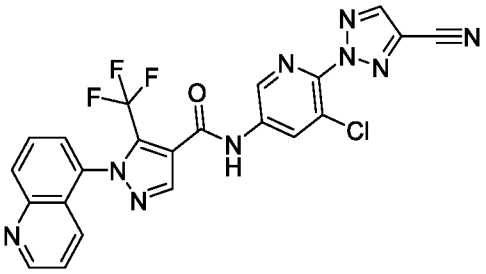
C. N-(6-(5-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 178



До трет-бутил (1-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбамату (180 мг, 0,26 ммоль) і концентрованої HCl (2 мл) додавали ізопропанол (4 мл) і перемішували при 60 °C протягом 2 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією. Чисті фракції збирали, й органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 31,2 мг, 22,7 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,63 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,26 (т, J=6,73 Гц, 1 H), 7,64 (т, J=7,72 Гц, 1 H), 7,83 (с, 1 H), 7,92 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,41 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,63 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,84 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 11,30 (с, 1 H), 11,61 (шир. д, J=5,29 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 515,9.

Приклад 179

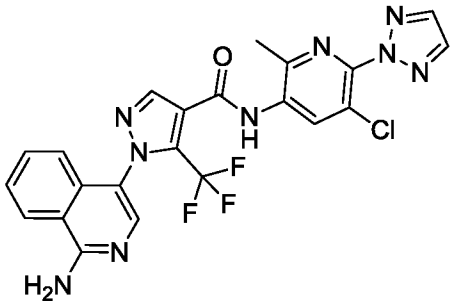
N-(5-хлор-6-(4-ціано-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 179



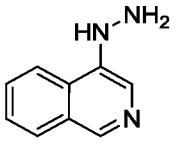
$POCl_3$ (348,6 мг, 2,27 ммоль) додавали до розчину 2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (120 мг, 0,23 ммоль) у CH_3Cl (8 мл). Суміш піддавали реакції при 80 °C протягом 1 год., додавали 10 % $NaHCO_3$ (10 мл), й екстрагували суміш CH_2Cl_2 (15 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією. Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 82 мг, 69,7 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,72 (шир. с, 2 H), 7,93–8,08 (м, 2 H), 8,37 (шир. д, J=8,03 Гц, 1 H), 8,69 (шир. с, 1 H), 8,79 (шир. д, J=2,01 Гц, 1 H), 8,93–9,04 (м, 2 H), 9,10 (шир. с, 1 H), 11,53 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 515,9.

Приклад 180

1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 180



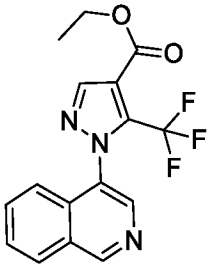
А. 4-Гідразинілізохінолін, 180a



, 180a

До перемішуваного розчину ізохінолін-4-аміну (15 г, 104,04 ммоль) у HCl (150 мл, 5 моль/л) при 0 °C додавали розчин нітриту натрію (10,77 г, 156,06 ммоль) у воді (15 мл) за температури нижче 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв і по краплях додавали розчин $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (58,69 г, 260,10 ммоль), розчиненого в HCl (27 мл, 12 моль/л). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Суміш доводили до pH 12–14 за допомогою 20 % водного розчину гідроксиду натрію. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (1000 мл × 3). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту 180a (вихід 15,8 г, 95,4 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

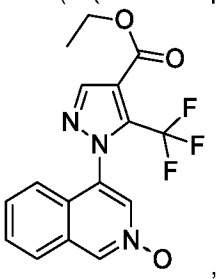
B. Етил 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 180b



, 180b

Розчин 4-гідразинілхіноліну, 180a (15,8 г, 99,25 ммоль), етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (35,758 г, 148,88 ммоль), триетиламіну (30,074 г, 297,76 ммоль) в EtOH (200 мл) перемішували при 80 °C протягом 12 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100:1 до 20:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 180b (вихід 16 г, 41,8 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 336,0.

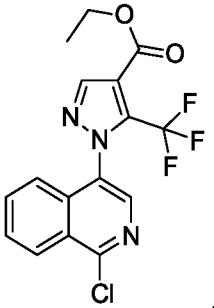
C. 4-(4-(Етоксикарбоніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін 2-оксид, 180c



, 180c

Розчин етил 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 180b (16 г, 41,44 ммоль), 3-хлорпероксибензойної кислоти (26,817 мг, 124,32 ммоль) у CH_2Cl_2 (300 мл) перемішували при кт протягом 16 год. Реакційну суміш гасили насич. $NaHCO_3$ (1000 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (500 мл × 3). Органічні шари об'єднували, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 180c (вихід 11 г, 74,4 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 352,0.

D. Етил 1-(1-хлорізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 180d

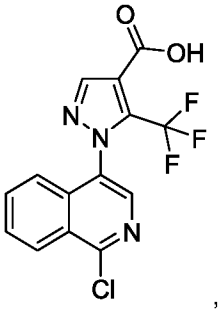


, 180d

4-(4-(Етоксикарбоніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін 2-оксид, 180c (11 г, 30,81 ммоль) додавали до розчину $POCl_3$ (20 мл, 214,57 ммоль) у $CHCl_3$ (40 мл). Суміш перемішували

при 80 °C протягом 18 год. Суміш розбавляли водою (1000 мл), й екстрагували етилацетатом (300 мл × 3). Об'єднані органічні шари висушували ($MgSO_4$), фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 20:1 до 5:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 180d (вихід 10 г, 70,6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 370,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 8,44–8,53 (м, 1 H), 8,37 (с, 1 H), 8,29 (с, 1 H), 7,79–7,87 (м, 2 H), 7,27–7,32 (м, 1 H), 4,42 (к, J=7,20 Гц, 2 H), 1,42 (т, J=7,17 Гц, 3 H).

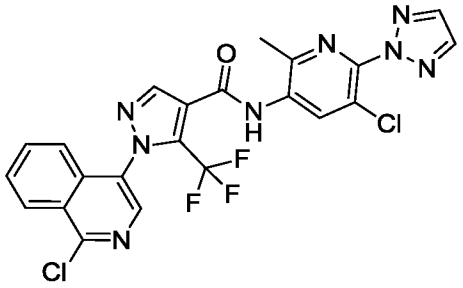
E. 1-(1-Хлорізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 180e



, 180e

LiOH (1,825 г, 43,49 ммоль) додавали до розчину етил 1-(1-хлорізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату, 180d (10 г, 21,75 ммоль), THF (100 мл) у воді (100 мл). Суміш перемішували при кт протягом 1 год. До суміші додавали 5 % $KHSO_4$ для доведення до pH 3–4. До суміші додавали воду (1000 мл) й етилацетат (1000 мл). Органічний шар промивали соляним розчином (500 мл), сушили над $MgSO_4$ і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 180e (вихід 9,7 г, >100 %) у вигляді твердої речовини білого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії. РХМС (IEP) m/z M+1: 341,9.

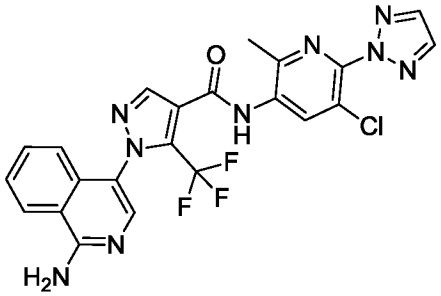
F. N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-хлороізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 180f



, 180f

$POCl_3$ (302,082 мг, 1,97 ммоль) додавали до розчину 1-(1-хлороізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти, 180e (350 мг, 0,99 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (206,504 мг, 0,99 ммоль), піридину (194,795 мг, 2,46 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл). Суміш перемішували при кт протягом 2 год. До суміші додавали воду (50 мл) і CH_2Cl_2 (50 мл). Органічний шар промивали соляним розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 20:1 до 0:100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки 180f (вихід 310 мг, 58,2 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 532,9.

G. 1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 180

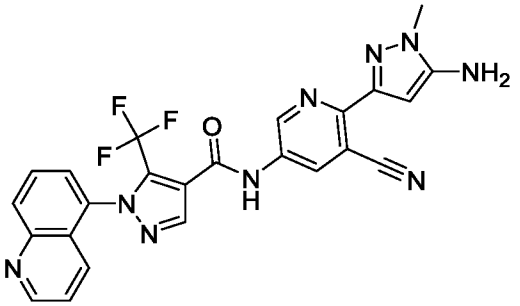


Розчин N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-хлорізохінолін-4-іл)-5-

(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду, 180f (290 мг, 0,54 ммоль), $NH_3 \cdot H_2O$ (3 мл) у діоксані (3 мл) перемішували при 120 °C протягом 5 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 20 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (вихід 100,5 мг, 34,1 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. РХМС (IEP) m/z M+1: 513,9; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,71 (с, 1 H), 9,01–9,45 (м, 2 H), 8,66 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,57 (с, 1 H), 8,39 (с, 1 H), 8,25 (с, 1 H), 8,16 (с, 2 H), 7,92–8,00 (м, 1 H), 7,82 (т, J=7,61 Гц, 1 H), 7,04 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 2,53 (с, 3 H).

Приклад 181

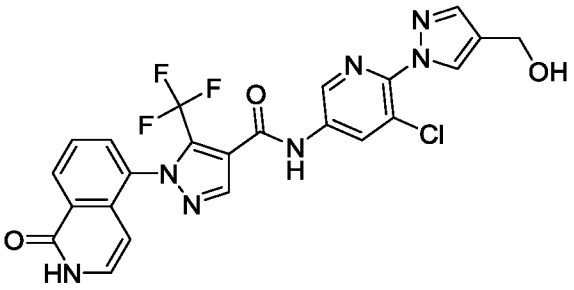
N-(6-(5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 181



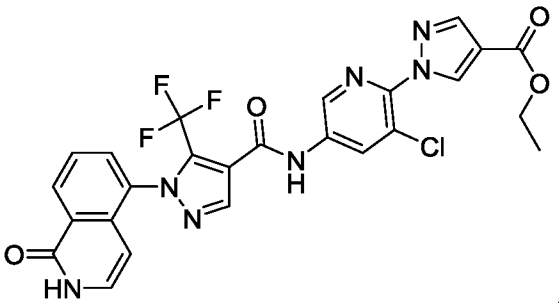
До розчину 3-(3-ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (165 мг, 0,31 ммоль) у DMF (10 мл) в атмосфері N_2 додавали DPPA (92,2 мг, 0,34 ммоль) і TEA (92,5 мг, 0,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. і концентрували. Залишок очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією. Чисті фракції збирали, й органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску та ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 35 мг, 22,1 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,14 (1 H, с), 9,00–9,07 (2 H, м), 8,54–8,61 (2 H, м), 8,32 (1 H, д, J=8,82 Гц), 7,87–7,99 (2 H, м), 7,64–7,70 (1 H, м), 7,57–7,63 (1 H, м), 5,93 (1 H, s), 3,62 (3 H, с). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 504,0.

Приклад 182

N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 182



A. Етил 1-(3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 182a

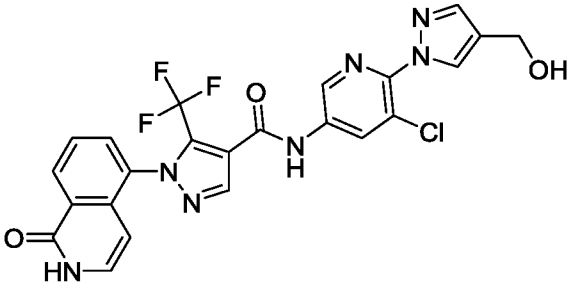


, 182a

До розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (556 мг, 1,92 ммоль) й етил 1-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату (559 мг, 2,06 ммоль) і піридину (816 мг, 10,3 ммоль) у дихлорметані (30 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (791 мг, 5,16 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

3 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (470 мг, 47,8 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 572,0.

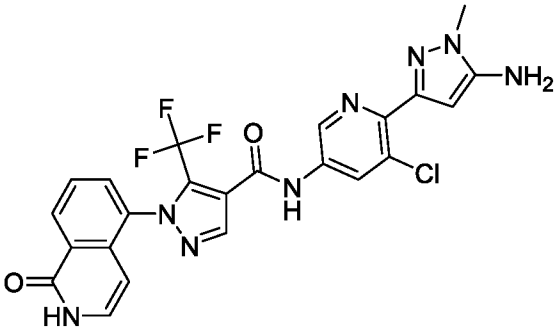
D. N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 182



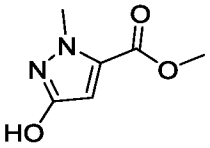
Етил 1-(3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат (470 мг, 0,82 ммоль) розчиняли в THF (25 мл) й охолоджували до 0 °C. Додавали $LiAlH_4$ (156 мг, 4,11 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, гасили додаванням 0,15 мл H_2O, з наступним додаванням 0,15 мл 15 % водного розчину NaOH і 0,45 мл H_2O. Додавали CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 100 мл) в Na_2SO_4, перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год., і суміш фільтрували через діатомову землю. Отриманий залишок промивали CH_2Cl_2/MeOH (10/1, 100 мл × 2). Фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією. Чисті фракції збирали, концентрували в умовах зниженого тиску й ліофілізували до сухого залишку з отриманням продукту (вихід 150 мг, 34,4 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 8,75 (шир. с, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=0,8, 8,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88–7,83 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74–7,65 (м, 1H), 7,26–7,22 (м, 1H), 5,95–5,90 (м, 1H), 4,62 (с, 2H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 529,9.

Приклад 183

N-(6-(5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 183



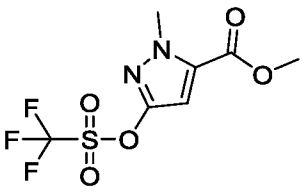
A. Метил 3-гідрокси-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат, 183a



, 183a

TEA (44,2 мл, 316,7 ммоль) додавали до розчину метилгідразин сульфату (20,3 г, 140,7 ммоль) у H_2O (100 мл) і MeOH (200 мл) при кімнатній температурі, і суміш перемішували протягом 0,5 год. при кт. До суміші додавали диметил бут-2-индіоат (20 г, 140,7 ммоль), суміш перемішували протягом 18 год. при 70 °C, з подальшим перемішуванням при кт протягом 36 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 3,65 г, 16,6 %).

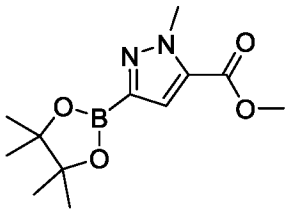
B. Метил 1-метил-3-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-1H-піразол-5-карбоксилат, 183b



, 183b

Метил 3-гідрокси-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат (3,65 г, 23,4 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (70 мл), і реакційну суміш охолоджували до -5 °C. До суміш додавали TEA (6,52 мл, 46,8 ммоль) і трифторметансульфоновий ангідрид (7,87 мл, 46,8 ммоль), і суміш перемішували при кт протягом 1 год. Потім суміш виливали до 60 мл H_2O, відокремлювали органічний шар, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 100 мл). Об'єднані екстракти промивали водою. Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), фільтрували, а фільтрат концентрували до олії коричневого кольору. Олію коричневого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 10:1 до петролейного етеру/етилацетату = 1:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді олії жовтого кольору (вихід 6 г, 86,1 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 288,9.

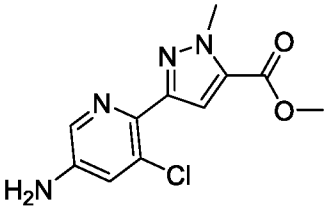
C. Метил 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-5-карбоксилат, 183c



, 183c

Метил 1-метил-3-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-1H-піразол-5-карбоксилат (3,0 г, 10,07 ммоль), біс(пінаколат)дибор (2,81 г, 11,08 ммоль) і ацетат калію (2,97 г, 30,21 ммоль) додавали до діоксану (20 мл), додавали [1,1′-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (1:1) (412 мг, 0,50 ммоль), dppf (279 мг, 0,50 ммоль) до суміші в атмосфері N_2 і реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням олії чорного кольору, яку очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 60/40). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 2,5 г, 93,3 %).

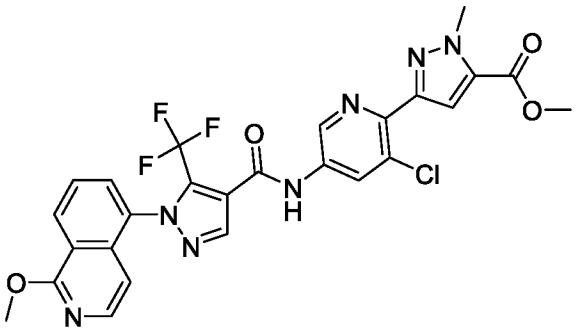
B. Метил 3-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат, 183d



, 183d

Метил 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-5-карбоксилат (1,0 г, 3,76 ммоль), 5,6-дихлорпіридин-3-амін (0,61 г, 3,76 ммоль) і карбонат калію (1,56 г, 11,3 ммоль) додавали до діоксану/води (9:1, 20 мл) і реакційну суміш продували N_2. Додавали [1,1′-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (1:1) (0,31 г, 0,38 ммоль) і реакційну суміш перемішували 100 °C протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням олії чорного кольору, яку очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 560 мг, 46,5 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 267,0.

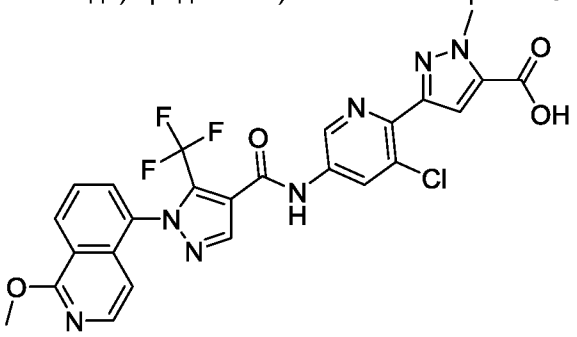
E. Метил 3-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат, 183e



, 183e

До розчину 1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (315,4 мг, 0,94 ммоль), метил 3-(5-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксиату (300 мг, 0,94 ммоль) і піридину (0,38 мг, 4,68 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (0,34 мг, 3,74 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год., додавали 20 мл насич. $NaHCO_3$ і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений продукт потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 1:0 до етилацетату) з отриманням продукту в вигляді олії коричневого кольору (340 мг, 48,1 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 586,1.

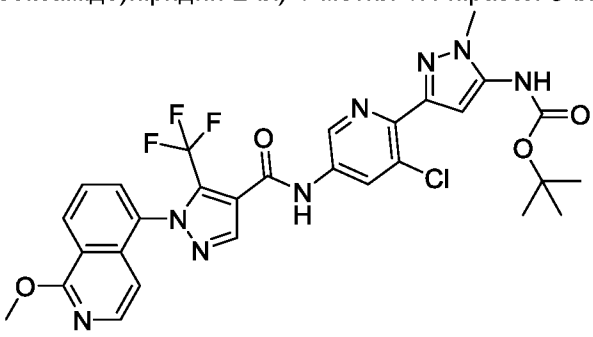
F. 3-(3-Хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбонова кислота, 183f



, 183f

Гідроксид літію (27,0 мг, 0,67 ммоль) додавали до розчину метил 3-хлор-(3хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилату (340 мг, 0,45 ммоль) у THF/H_2O = (3:1, 8 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, і до суміші додавали воду (10 мл). Суміш доводили до pH 5 з використанням 1 M HCl, й екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді олії коричневого кольору (вихід 250 мг, 78,4 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 572,0.

G. трет-Бутил (3-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбамат, 183g

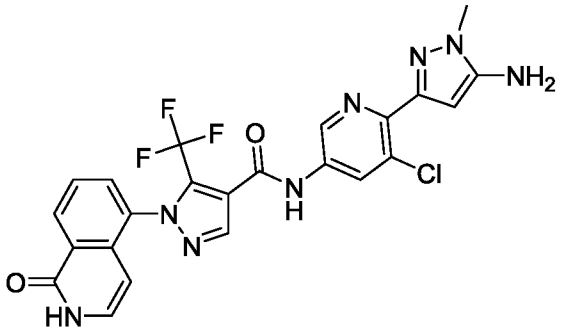


, 183g

До розчину 3-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (200 мг, 0,28 ммоль) у трет-бутанолі (8 мл) в атмосфері N_2 додавали DPPA (85,4 мг, 0,31 ммоль) і TEA (85,6 мг, 0,85 ммоль), потім реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 5 год. Розчинник видаляли в

умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 1:0 до етилацетату). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді олії коричневого кольору (вихід 150 мг, 78,2 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 643,1.

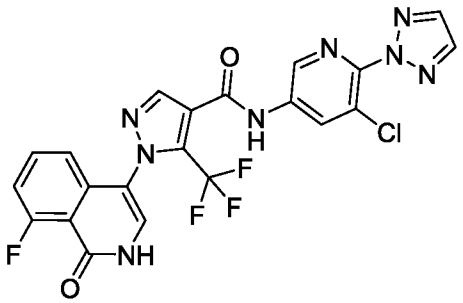
H. N-(6-(5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 183



Концентровану HCl (2 мл) додавали до розчину трет-бутил (3-(3-хлор-5-(1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбамату (120 мг, 0,18 ммоль) в ізопропанолі (4 мл), потім суміш перемішували при кт протягом 1 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією. Чисті фракції збирали, й органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, тверду речовину ліофілізували з отриманням продукту в вигляді твердої речовини бідо жовтого кольору (вихід 72 мг, 73,3 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,61 (1 H, шир. д, J=5,73 Гц), 11,16 (1 H, с), 8,86–8,92 (1 H, м), 8,53 (1 H, с), 8,44 (1 H, s), 8,41 (1 H, д, J=8,16 Гц), 7,91 (1 H, д, J=7,72 Гц), 7,64 (1 H, т, J=7,72 Гц), 7,23–7,29 (1 H, м), 6,18 (1 H, с), 5,62 (1 H, д, J=7,28 Гц), 3,67 (3 H, с). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 528,9.

Приклад 184

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 184

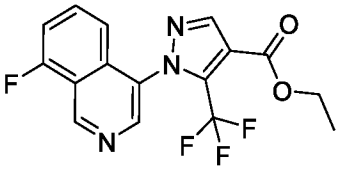


A. 8-Фтор-4-гідразинілізохінолін, 184a

, 184a

{Pd(цинаміл)Cl}$_2$ (34,4 мг, 0,066 ммоль) і Mor-DalPhos (61,5 мг, 0,13 ммоль) у діоксан (5 мл) перемішували при кт протягом 10 хв в атмосфері N_2, трет-бутоксид натрію (255 мг, 2,65 ммоль) і 4-бром-8-фторізохінолін (300 мг, 1,33 ммоль) додавали до суміші при кт з перемішуванням протягом 5 хв в атмосфері N_2, і суміш обробляли гідразин моногідратом (133 мг, 2,65 ммоль) при 50 °C протягом 2 год. в атмосфері N_2. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору (240 мг), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

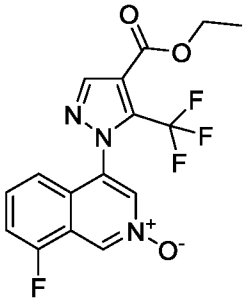
B. Етил 1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 184b



, 184b

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (1,63 г, 6,77 ммоль), 8-фтор-4-гідразинілізохінолін (800 мг, 4,52 ммоль) й етанолу (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску, а потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 80:20) з отриманням продукту в вигляді олії коричневого кольору (820 мг, 47,6 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 353,9.

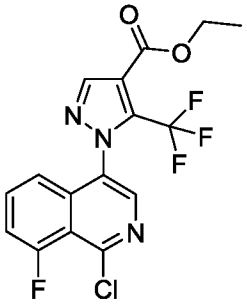
C. 4-(4-(Етоксикарбоніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-8-фторізохінолін 2-оксид, 184c



, 184c

m-CPBA (791,6 мг, 4,59 ммоль) додавали до розчину етил 1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (700 мг, чистота 92,6 %, 1,84 ммоль) у DCM (5 мл). Суміш піддавали реакції при 30 °C протягом 2 год., додавали до суміші 40 мл насич. розчину Na_2CO_3, і суміш екстрагували 50 мл CH_2Cl_2. Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 60:40). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді олії жовтого кольору (вихід 675 мг, 99,6 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 369,9.

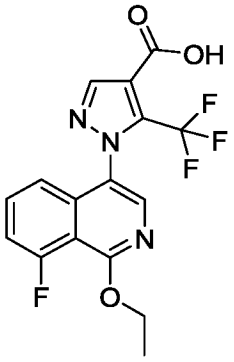
D. Етил 1-(1-хлор-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 184d



, 184d

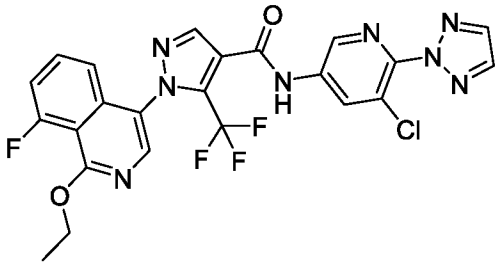
$POCl_3$ (5 мл) додавали до розчину 4-(4-(етоксикарбоніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-8-фторізохінолін 2-оксиду (650 мг, 1,76 ммоль) у хлороформі (15 мл). Суміш піддавали реакції при 70 °C протягом 2 год. До суміші додавали розчин насич. розчину Na_2CO_3 (30 мл), і суміш екстрагували 30 мл CH_2Cl_2. Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску, неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 85:15). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді безбарвної олії (вихід 400 мг, 58,6 %).

E. 1-(1-Етокси-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 184e



Гідроксид літію (124 мг, 5,16 ммоль) додавали до розчину етил 1-(1-хлор-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (400 мг, 1,03 ммоль) в метанолі/воді (1:1, 10 мл). Суміш піддавали реакції при 23 °C протягом 2 год. і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. До суміші додавали 1 M розчин для доведення pH до ~5, і суміш екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору (вихід 335 мг, 44,5 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 370,0.

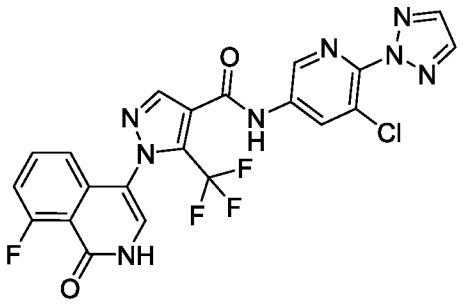
F. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-етокси-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 184f



, 184f

До розчину 1-(1-етокси-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (280 мг, чистота 50,6 %, 0,38 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну, 1j (75,1 мг, 0,38 ммоль) і піридину (91 мг, 1,15 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (70,6 мг, 0,46 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год., додавали 10 мл насич. $NaHCO_3$, і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (15 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору (258 мг, 68,8 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 547,0.

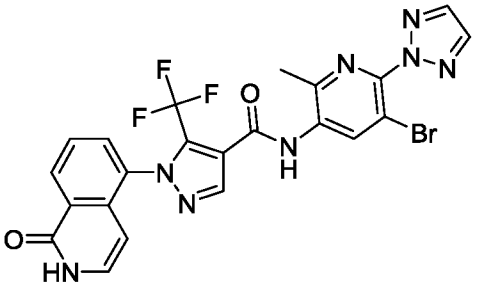
G. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 184



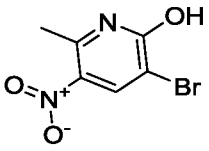
Концентровану HCl (2 мл) додавали до розчину N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-етокси-8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (75 мг, 0,14 ммоль) в ізопропанолі (4 мл), і суміш піддавали реакції при 60 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеної сполуки, яку очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 15 мг, 21 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,48 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,33 (дд, J=11,69, 8,16 Гц, 1 H), 7,73 (тд, J=8,16, 4,85 Гц, 1 H), 7,88 (д, J=6,39 Гц, 1 H), 8,16 (с, 2 H), 8,50 (с, 1 H), 8,64 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,82 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,22 (с, 1 H), 11,83 (д, J=6,62 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 518,9.

Приклад 185

N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 185



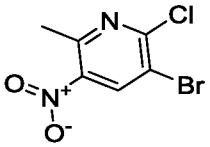
A. 3-Бром-6-метил-5-нітропіридин-2-ол, 185a



, 185a

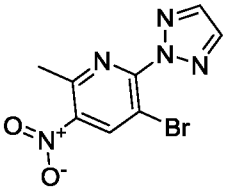
До охолодженій на льодяній бані суспензії 6-метил-5-нітропіридин-2-олу (10 г, 64,9 ммоль) у DMF (100 мл) додавали порціями N-бромсукцинімід (13,9 г, 77,9 ммоль) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 67 °C протягом ночі, охолоджували до 0 °C, і до суміші додавали 500 мл води. Отриману тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 9,2 г, 60,9 %).

B. 3-Бром-2-хлор-6-метил-5-нітропіридин, 185b



3-Бром-6-метил-5-нітропіридин-2-ол (9,2 г, 36,7 ммоль) у $POCl_3$ (56,2 г, 366,7 ммоль) перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш повільно вливали в воду (800 мл) й утворювалася тверда речовина. Тверду речовину збирали й сушили з отриманням бажаного продукту (вихід 7,5 г, 81,4 %).

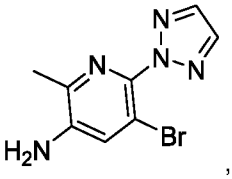
C. 3-Бром-6-метил-5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин, 185c



, 185c

Розчин 3-бром-2-хлор-6-метил-5-нітропіридину (7,5 г, 29,83 ммоль), 2H-1,2,3-триазолу (3,09 г, 44,74 ммоль) і карбонату калію (12,37 г, 89,48 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл) перемішували при 40 °C протягом ночі. Суміш фільтрували й промивали етилацетатом (30 мл × 3). Фільтрат концентрували з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 20/80). Елюент збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 5 г, 59 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,76 (с, 3 H), 8,28 (с, 2 H), 9,05 (с, 1 H).

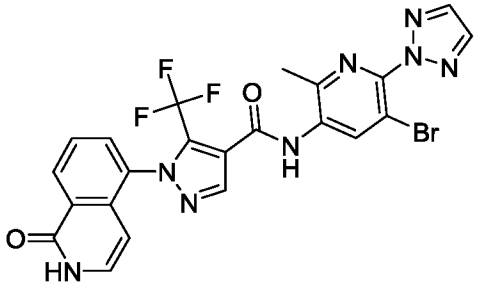
D. 5-Бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 185d



, 185d

3-Бром-6-метил-5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин (4,0 г, 14,1 ммоль) додавали до суміші заліза (7,86 г, 140,8 ммоль), NH_4Cl (7,53 г, 140,8 ммоль) у THF (20 мл) і воді (7 мл). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. і фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору, яку очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 30:70 до 80:20). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 2,3 г, 64,3 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 256,0.

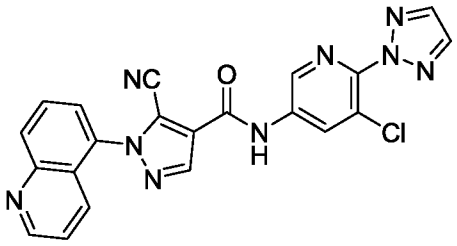
E. N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 185



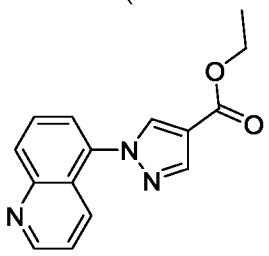
До розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (190 мг, 0,58 ммоль) і 5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-анілін (147 мг, 0,58 ммоль) і піридину (137 мг, 1,74 ммоль) у дихлорметані (10 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (106 мг, 0,69 ммоль). Додавали насич. $NaHCO_3$ (10 мл), і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (15 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Олію коричневого кольору очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (125,5 мг, 38,3 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,51 (с, 3 H), 5,65 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 7,27 (дд, J=7,28, 5,95 Гц, 1 H), 7,65 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,92 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 8,16 (с, 1 H), 8,15 (с, 1 H), 8,41 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 8,51 (д, J=5,73 Гц, 2 H), 10,59 (с, 1 H), 11,62 (шир. д, J=5,51 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 561,1.

Приклад 186

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ціано-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 186



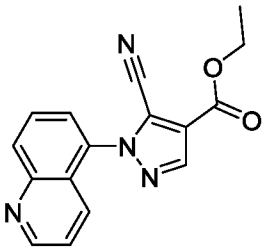
A. Етил 1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 186a



, 186a

У круглодонній колбі місткістю 100 мл об'єднували етил 4-піразолкарбоксилат (500 мг, 3,6 ммоль), 5-бромхінолін (816 мг, 3,9 ммоль), каталізатор RockPhos G3 (150 мг, 0,18 ммоль), K_3PO_4 (1,52 г, 7,1 ммоль) і 1,4-діоксан (20 мл). Колбу з'єднували зі зворотним холодильником і кілька разів відкачували повітря з заповненням N_2. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 год., охолоджували й концентрували. Реакційну суміш розподіляли між водою й CH_2Cl_2. Один раз водний шар екстрагували CH_2Cl_2. Об'єднані органічні шари промивали один раз промивали 1 M NaOH. Органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищали флеш-хроматографією (картридж з 40 г силікагелю, градієнт 30–70 % EtOAc/гекс). Вихід = 375 мг (35 %). МС (IEP): m/z 268 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,00 (дд, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,28–8,24 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,80 (дд, J=8,6, 7,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,7, 4,2 Гц, 1H), 4,38 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H).

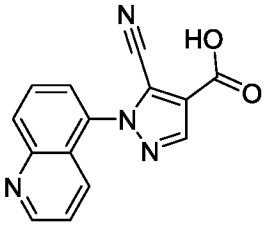
B. Етил 5-ціано-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 186b



, 186b

До флакону місткістю 4 мл додавали етил 1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат (100 мг, 0,37 ммоль) і THF (1 мл). Додавали TMPMgCl•LiCl (0,56 мл у вигляди 1 M розчину в THF/толуолі, 0,56 ммоль), і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 1 год. при кт. Однією порцією додавали твердий п-толуолсульфоніл ціанід (102 мг, 0,56 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі, а потім виливали до насиченого водного розчину NH_4Cl. Суміш розводили водою й двічі екстрагували EtOAc. Додавали MeOH для розчинення осаду, і гомогенній органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт розчиняли в теплому CH_2Cl_2, потім фільтрували. Фільтрат концентрували й додатково очищали флеш-хроматографією (картридж з 12 г силікагелю, градієнт 5–60 % EtOAc/гекс). Вихід = 69 мг (63 %). МС (IEP): m/z 293 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,05 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,37 (ддд, J=8,6, 1,0, 1,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,92–7,87 (м, 1H), 7,88 (дд, J=8,6, 7,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,6, 4,2 Гц, 1H), 4,46 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3H).

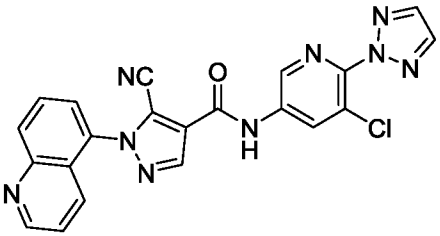
C. 5-Ціано-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 186c



, 186c

До круглодонної колби місткістю 15 мл додавали етил 5-ціано-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат (56 мг, 0,19 ммоль), $LiOH•H_2O$ (24 мг, 0,58 ммоль), THF (2 мл) і воду (2 мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 30 хв при кт. Видаляли THF в умовах зниженого тиску, і залишковий водний шар підкислювали для осадження кислоти. Твердий продукт залишали для висушування. Вихід = 34 мг (67 %). МС (IEP): m/z 265 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 13,75 (шс, 1H), 9,06 (ддд, J=3,7, 1,7, 1,7 Гц, 1H), 8,49 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,41 (бд, J=8,4 Гц, 1H), 8,07 (ддд, J=7,4, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 8,03–7,94 (м, 2H), 7,66 (ддд, J=8,6, 4,1, 1,6 Гц, 1H).

D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ціано-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 186

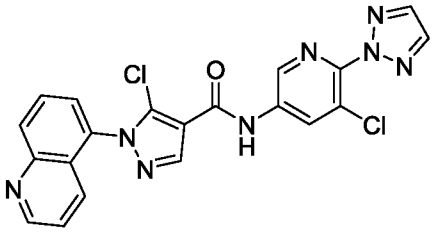


До круглодонної колби місткістю 10 мл додавали 5-ціано-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (33 мг, 0,12 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін (29 мг, 0,15 ммоль), піридин (60 мкл, 0,75 ммоль) і CH_2Cl_2 (3 мл). Додавали $POCl_3$ (46 мкл, 0,5 ммоль), і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, повторно розчиняли в DMSO (2,5 мл) і обробляли 1 внесенням насиченого розчину $NaHCO_3$ для нейтралізації кислоти. Суміш очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (колонка C18 оксид кремнію, 50×250 мм, градієнт 10 %–100 % ACN/H_2O з 0,05 % TFA, 80 мл/хв). Вихід = 21 мг (38 %). МС (IEP): m/z 442 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 11,14 (с, 1H), 9,09 (дд, J=4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,91 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,36 (ддд, J=8,4, 1,0, 1,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,10 (дд, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,4, 7,5 Гц, 1H), 8,02–7,97 (м, 1H), 7,70 (дд, J=8,6, 4,2 Гц, 1H).

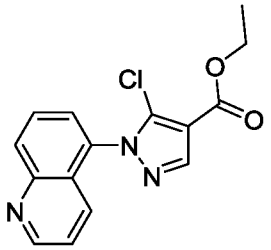
Приклад 187

5-Хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-

карбоксамід, сполука 187



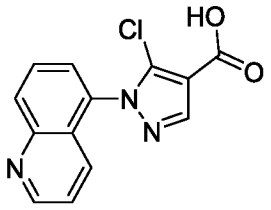
A. Етил 5-хлор-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 187a



, 187a

Цю сполуку отримували, застосовуючи процедуру 186b з використанням етил 1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату (100 мг, 0,37 ммоль), TMPMgCl•LiCl (0,49 мл у вигляді 1 M розчину в THF/толуолі, 0,49 ммоль) і гексахлоретану (133 мг, 0,56 ммоль). Очищення виконували флеш-хроматографією (картридж з 12 г силікагелю, градієнт 5–40 % EtOAc/гекс). Вихід = 78 мг (69 %). МС (IEP): m/z 302 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,01 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,33 (ддд, J=8,6, 1,0, 1,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,85 (дд, J=8,6, 7,4 Гц, 1H), 7,73 (ддд, J=8,6, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,6, 4,2 Гц, 1H), 4,40 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

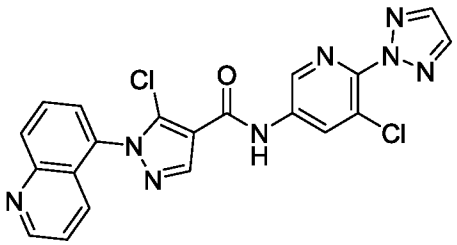
B. 5-Хлор-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 187b



, 187b

Цю сполуку отримували, застосовуючи процедуру 186c з використанням етил 5-хлор-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату (72 мг, 0,24 ммоль), LiOH•H_2O (30 мг, 0,72 ммоль), THF (2 мл) і воду (2 мл). Вихід = 48 мг (74 %). МС (IEP): m/z 274 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 13,08 (шс, 1H), 9,04 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,30 (ддд, J=8,4, 1,1, 1,1 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,5, 7,4 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 7,75–7,70 (м, 1H), 7,63 (дд, J=8,6, 4,2 Гц, 1H).

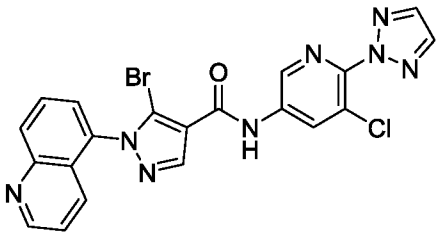
C. 5-Хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 187



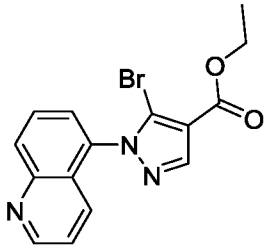
Зазначену в заголовку сполуку отримували, застосовуючи процедуру 186d з використанням 5-хлор-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (41 мг, 0,15 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (35 мг, 0,18 ммоль), піридину (72 мкл, 0,90 ммоль), CH_2Cl_2 (3 мл) і $POCl_3$ (56 мкл, 0,60 ммоль). Суміш очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (колонка C18 оксид кремнію, 50×250 мм, градієнт 10 %–100 % ACN/H_2O з 0,05 % TFA, 80 мл/хв). Вихід = 36 мг (53 %). МС (IEP): m/z 451 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 10,82 (с, 1H), 9,06 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,33 (ддд, J=8,5, 1,1, 1,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,00 (дд, J=8,5, 7,4 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,78–7,73 (м, 1H), 7,67 (дд, J=8,6, 4,2 Гц, 1H).

Приклад 188

5-Бром-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 188



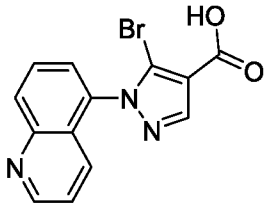
A. Етил 5-бром-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат, 188a



, 188a

Цю сполуку отримували, застосовуючи процедуру 186b з використанням етил 1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату (100 мг, 0,37 ммоль), TMPMgCl•LiCl (0,49 мл у вигляді 1 M розчину в THF/толуолі, 0,49 ммоль) і 1,2-дибромтетрахлоретану (183 мг, 0,56 ммоль). Очищення виконували флеш-хроматографією (картридж з 12 г силікагелю, градієнт 5–40 % EtOAc/гекс). Вихід = 69 мг (53 %). МС (IEP): m/z 346, 348 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн 9,01 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,33 (ддд, J=8,6, 1,0, 1,0 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,85 (дд, J=8,6, 7,4 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J=8,5, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,6, 4,2 Гц, 1H), 4,41 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

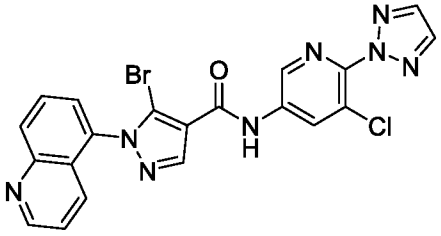
B. 5-Бром-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 188b



, 188b

Цю сполуку отримували, застосовуючи процедуру 186c з використанням етил 5-бром-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксилату (64 мг, 0,18 ммоль), $LiOH•H_2O$ (23 мг, 0,56 ммоль), THF (2 мл) і воду (2 мл). Вихід = 46 мг (78 %). МС (IEP): m/z 318, 320 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 13,00 (шс, 1H), 9,04 (т, J=2,9 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,30 (дд, J=8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,5, 7,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,9 Гц, 2H).

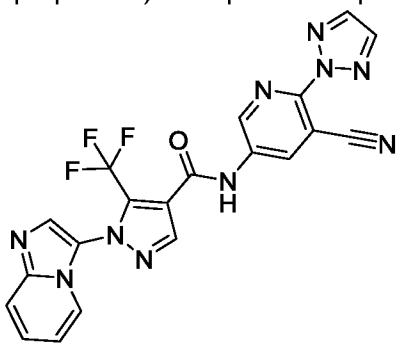
C. 5-Бром-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 188



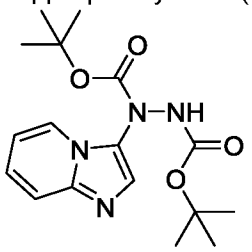
Зазначену в заголовку сполуку отримували, застосовуючи процедуру 186d з використанням 5-бром-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (43 мг, 0,14 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (32 мг, 0,16 ммоль), піридину (65 мкл, 0,81 ммоль), CH_2Cl_2 (3 мл) і $POCl_3$ (50 мкл, 0,54 ммоль). Суміш очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (колонка C18 оксид кремнію, 50×250 мм, градієнт 10 %–100 % ACN/H_2O з 0,05 % TFA, 80 мл/хв). Вихід = 40 мг (60 %). МС (IEP): m/z 495, 497 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 10,81 (с, 1H), 9,06 (т, J=2,9 Гц, 1H), 8,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,32 (дд, J=8,6, 1,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,00 (дд, J=8,6, 7,4 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=3,0 Гц, 2H).

Приклад 189

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 189



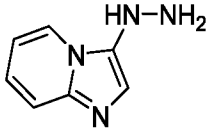
A. Ди-трет-бутил 1-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат, 189a



, 189a

Суміш імідазо[1,2-a]піридину (2,0 г, 16,9 ммоль) і ди-трет-бутил діазен-1,2-дикарбоксилату у CH_3CN (50 мл) нагрівали для відгонки протягом 2 діб. Розчинник видаляли, і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc = від 100:0 до 0:100). Бажану фракцію збирали, і розчинник видаляли з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (700 мг, 11,2 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 349,0.

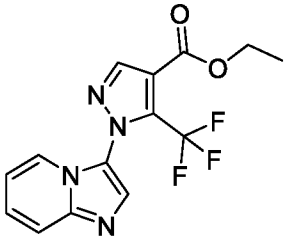
B. 3-Гідразинілімідазо[1,2-a]піридин, 189b



, 189b

Ди-трет-бутил 1-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)гідразин-1,2-дикарбоксилат у 4 М HCl у MeOH (30 мл) перемішували при кт протягом 1 год. Видаляли розчинник з отриманням твердої речовини білого кольору, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

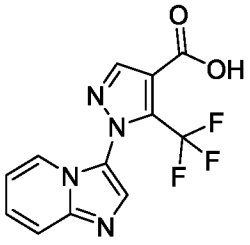
C. Етил 1-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 189c



, 189c

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, 1f (722 мг, 3,0 ммоль), 3-гідразинілімідазо[1,2-a]піридину (370 мг, 2,0 ммоль) й етанолу (20 мл), перемішували при кт протягом 2 год. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску, розділяли між EtOAc (30 мл) і водн. $NaHCO_3$ (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали водою (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували й фільтрат концентрували з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 100:0) з отриманням продукту в вигляді твердої речовини сірого кольору (120 мг, 18,3 %). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 324,9.

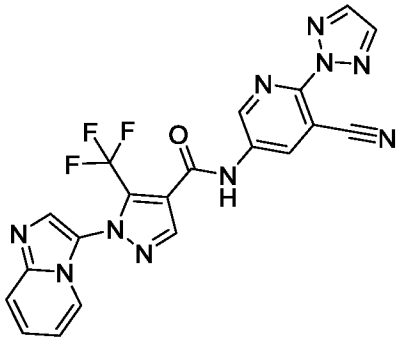
D. 1-(Імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 189d



, 189d

Гідроксид натрію (44 мг, 1,1 ммоль) додавали до розчину етил 1-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (120 мг, 0,37 ммоль) в EtOH/H_2O = (1:1, 2 мл). Суміш піддавали реакції при 28 °C протягом 2 год. Розчин 10 % HCl додавали до суміші для доведення pH до ~5. Суміш екстрагували етилацетатом, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням бажаної сполуки (вихід 100 мг, 90,5 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 297,0.

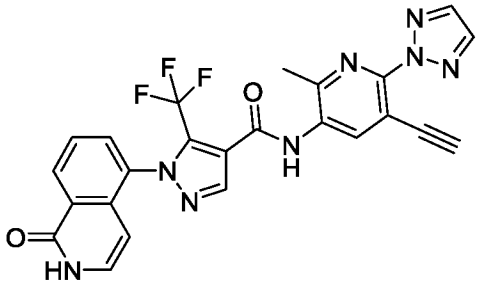
E. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 189



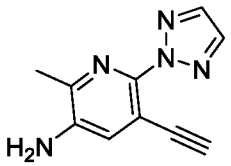
1-(Імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (67,5 мг, 0,22 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрил (50 мг, 0,27 ммоль), піридин (53,1 мг, 0,67 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (2 мл) і додавали оксихлорид фосфору (41,2 мг, 0,27 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год., додавали насич. $NaHCO_3$ (20 мл), й екстрагували суміш CH_2Cl_2 (20 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 20 % до 50 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (40 мг, 37,6 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,22–7,33 (м, 1 H), 7,68 (шир. т, J=7,28 Гц, 1 H), 7,84–7,95 (м, 1 H), 8,18–8,40 (м, 4 H), 8,76 (с, 1 H), 8,90 (с, 1 H), 9,14 (шир. с, 1 H), 11,63 (с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 464,9.

Приклад 190

N-(5-етиніл-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 190



A. 5-Етиніл-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 190a

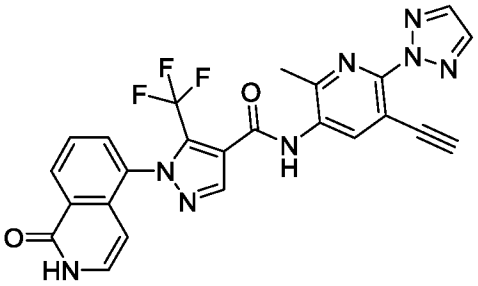


, 190a

$Pd(PPh_3)_4$ (109 мг, 0,095 ммоль) додавали до розчину 5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (200 мг, 0,79 ммоль), триметил((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксоборолан-2-іл)етиніл)силану (338 мг, 1,73 ммоль), K_3PO_4 (109 мг, 0,095 ммоль) у THF (8 мл) при 90 °C при

барботуванні N_2 потягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (10 мл × 2). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = 100:0 до петролейного етеру/етилацетату = 40:60). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді олії коричневого кольору (вихід 20 мг, 12,8 %). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 200,2.

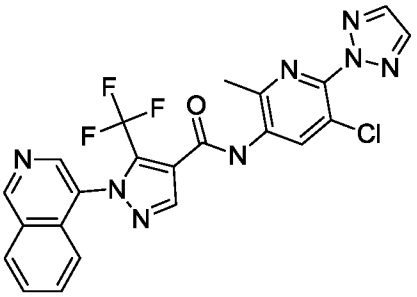
B. N-(5-етиніл-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 190



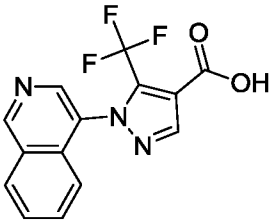
До розчину 1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (24,3 мг, 0,075 ммоль) і 5-етиніл-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аніліну (15 мг, 0,075 ммоль) і піридину (17,9 мг, 0,23 ммоль) у дихлорметані (2 мл) по краплях додавали $POCl_3$ (13,9 мг, 0,090 ммоль). Додавали насич. $NaHCO_3$ (5 мл), і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (10 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору, яку очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 26 % до 56 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl) і ліофілізували до сухого залишку з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (14,8 мг, 38,5 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,56 (с, 3 H), 4,43 (с, 1 H), 5,67 (шир. д, J=6,84 Гц, 1 H), 7,28 (шир. с, 1 H), 7,66 (шир. т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,92 (шир. д, J=7,06 Гц, 1 H), 8,14 (с, 2 H), 8,30 (с, 1 H), 8,42 (шир. д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 10,55 (с, 1 H), 11,61 (шир. д, J=4,41 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 505,0.

Приклад 191

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 191



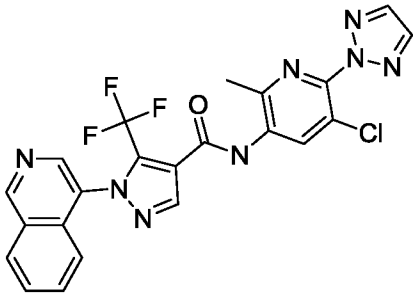
A. 1-(Ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 191a



, 191a

Суміш етил 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (750 мг, 2,24 ммоль) у конц. HCl (12 M, 25 мл) перемішували при 130 °C протягом 2 год. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (700 мг, 95,5 %), який використовували безпосередньо на наступній стадії. РХМС (IEP) m/z M+1: 307,8.

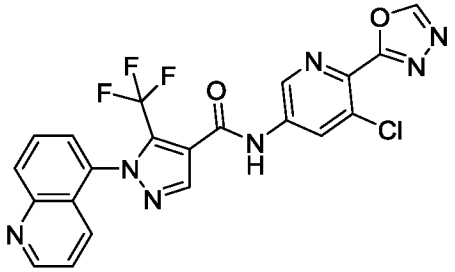
B. N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 191



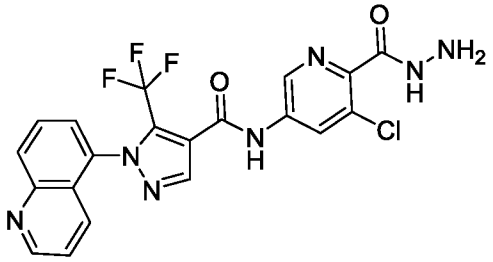
$POCl_3$ (112,3 мг, 0,732 ммоль) додавали до суміші 1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (120 мг, 0,37 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (76,77 мг, 0,37 ммоль), піридину (144,83 мг, 1,83 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) при кт. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили 10 мл насич. K_2CO_3 водн., і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл × 3). Органічний шар відокремлювали й концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 40 % до 70 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % HCl). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (55 мг, чистота: 99,145 %, вихід: 29,85 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 498,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 2,59 (с, 3 H), 7,31 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,61 (с, 1 H), 7,68–7,79 (м, 2 H), 7,88 (с, 2 H), 8,11 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 8,24 (с, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 8,90 (с, 1 H), 9,39 (с, 1 H).

Приклад 192

N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 192



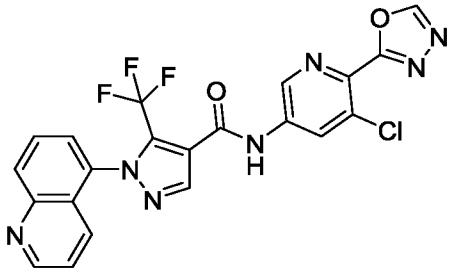
A. N-(5-хлор-6-(гідразинкарбоніл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 192a



, 192a

Метил 3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат (120 мг, 0,25 ммоль) і гідразин моногідраті (25,3 мг, 0,50 ммоль) в етанолі (1 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі. Суміш концентрували з утворенням неочищеного продукту (120 мг), який використовували безпосередньо на наступній стадії.

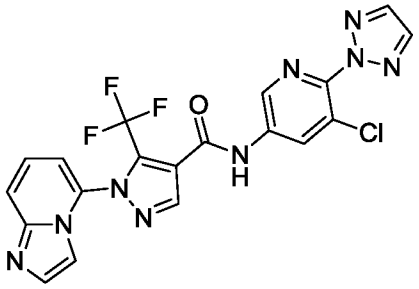
B. N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 192



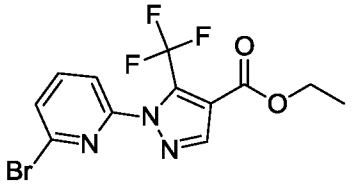
Суміш N-(5-хлор-6-(гідразинкарбоніл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (100 мг, 0,21 ммоль), триетоксиметану (105 мкл, 0,63 ммоль) й оцтової кислоти (6,3 мкл, 0,11 ммоль) у толуолі (2 мл) перемішували при 100 °C протягом 4 год. Суміш концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (вихід 45 мг, 43 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,57–7,62 (м, 1 H), 7,64–7,69 (м, 1 H), 7,89–7,99 (м, 2 H), 8,32 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,57 (с, 1 H), 8,62 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,99 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 9,04 (дд, J=4,08, 1,65 Гц, 1 H), 9,45 (с, 1 H). РХМС (IEP) m/z M+1: 485,9.

Приклад 193

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 193



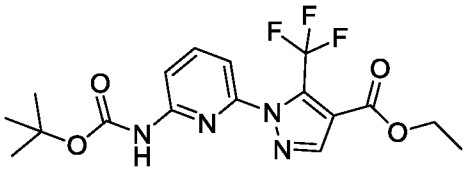
A. Етил 1-(6-бромпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 193a



, 193a

Розчин 2-бром-6-гідразинопіридину (3,0 г, 16,0 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (5,75 г, 23,9 ммоль) в EtOH (150 мл) перемішували при 80 °C протягом ночі, потім охолоджували до кт. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з отриманням олії жовтого кольору. Олію жовтого кольору очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc 100/0 до петролейного етеру/EtOAc 80/20). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням бажаного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (5,7 г, вихід: 98,1 %).

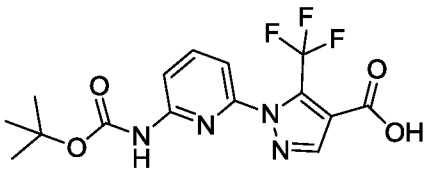
B. Етил 1-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 193b



, 193b

$Pd(OAc)_2$ (93,3 мг, 0,415 ммоль) і Xantphos (238 мг, 0,412 ммоль) у діоксані (75 мл) перемішували при кт протягом 10 хв в атмосфері азоту. Потім додавали етил 1-(6-бромпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (3,0 г, 8,24 ммоль), Cs_2CO_3 (8,05 г, 24,7 ммоль) і трет-бутил карбамат (1,16 г, 9,89 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім залишали нагріватися при 90 °C і далі охолоджували до кт. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Його очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc 100/0 до петролейного етеру/EtOAc 80/20). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (3,09 г, вихід: 93,7 %).

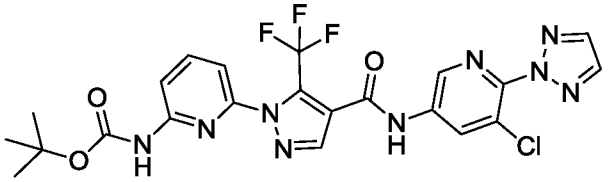
C. 1-(6-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 193c



, 193c

Суміш етил 1-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату й $LiOH \cdot H_2O$ (628 мг, 15,0 ммоль) у THF/MeOH/H_2O (1:1:1, 60 мл) перемішували при кт протягом 2 год. Органічний розчинник видаляли в умовах зниженого тиску. Додавали 2 N HCl для доведення суміші до pH 4~5, потім її екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (1,8 г, вихід: 96,8 %).

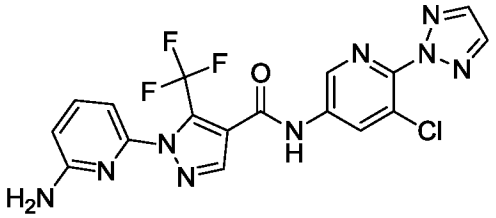
D. трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-2-іл)карбамат, 193d



, 193d

$POCl_3$ (824 мг, 5,37 ммоль) додавали до суміші 1-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)піридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (1 г, 2,69 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (525 мг, 2,69 ммоль), піридину (1,06 г, 13,4 ммоль) у CH_2Cl_2 (30 мл) при кт. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш повільно гасили 30 мл насич. K_2CO_3 водн. й екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 3). Органічний шар відокремлювали й концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc 100/0 до петролейного етеру/EtOAc 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору (850 мг, чистота: 98,4 %, вихід: 70,8 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 450,0 (M-100).

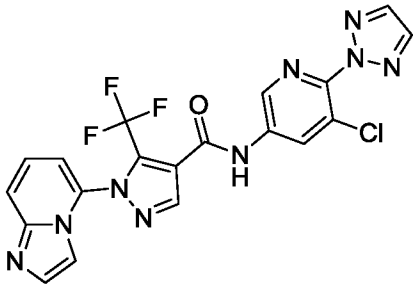
E. 1-(6-Амінопіридин-2-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 193e



, 193e

Розчин трет-бутил 6-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-2-іл)карбамату (1,76 г, 3,20 ммоль) у HCl/MeOH (4 M, 50 мл) перемішували при кт протягом 2 год. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини червоного кольору. Тверду речовину червоного кольору очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 15 % до 55 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,1 % TFA). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Додавали насич. K_2CO_3 водн. для доведення pH до ~12, потім екстрагували EtOAc (50 мл × 2). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували й концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,4 г, чистота: 97,2 %, вихід: 94,6 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 449,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 4,57 (шир. с, 2 H), 6,54 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 6,90 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 7,57 (т, J=8,05 Гц, 1 H), 7,81 (с, 1 H), 7,87 (с, 2 H), 7,977 (с, 1 H), 8,42 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,68 (д, J=2,43 Гц, 1 H).

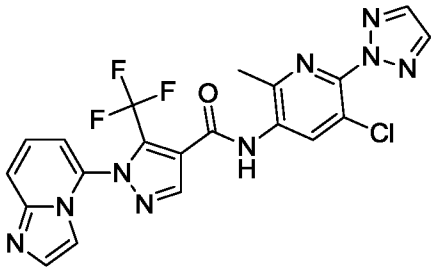
F. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 193



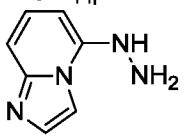
1-(6-Амінопіридин-2-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (1,48 г, 2,70 ммоль, чистота 97,2 %) поміщали в i-PrOH (40 мл) в атмосфері N_2. До суспензії додавали діетилацеталь бромацетальдегіду (1,07 г, 5,41 ммоль) з наступним додаванням HBr водн. (48 %, 2,5 мл). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом ночі й охолоджували при кт. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску, а потім очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (290 мг, чистота: 96,7 %, вихід: 21,9 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 473,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,01 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 7,08 (с, 1 H), 7,37 (дд, J=9,04, 7,28 Гц, 1 H), 7,63 (д, J=1,10 Гц, 1 H), 7,81 (д, J=9,04 Гц, 1 H), 7,96 (с, 2 H), 8,30 (с, 1 H), 8,67 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,83 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,48 (с, 1 H).

Приклад 194

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 194



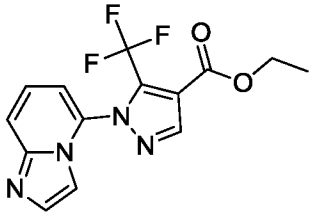
A. 5-Гідразинілімідазо[1,2-a]піридин, 194a



, 194a

Суміш {Pd(цинаміл)Cl}$_2$ (131 мг, 0,254 ммоль) і Mor-DalPhos (235 мг, 0,508 ммоль) у діоксані (100 мл) вакуумували з аргоном (4×). Отриманий прозорий розчин жовтого кольору перемішували при кімнатній темп. в атмосфері аргону протягом 10 хв. До суміші додавали 5-бромімідазо[1,2-a]піридин (1 г, 5,08 ммоль) і t-BuONa (975 мг, 10,2 ммоль), і суміш вакуумували з аргоном (4×). Отриману реакційну суміш жовтого кольору перемішували при кімнатній темп. протягом 5 хв і потім обробляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (98 %, 504 мкл, 10,2 ммоль) за допомогою шприца. Реакційну суміш вакуумували з аргоном (4×). Потім суміш перемішували при 50 °C в атмосфері аргону протягом 2 год. Суміш фільтрували через шар діатомової землі й промивали етилацетатом/MeOH (об./об. 20/1, 100 мл). Фільтрат збирали й концентрували з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору (750 мг, неочищена речовина). Її використовували безпосередньо на наступній стадії.

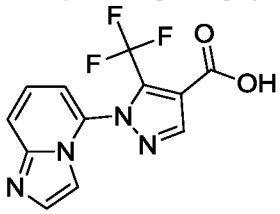
B. Етил 1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 194b



, 194b

Розчин 5-гідразинілімідазо[1,2-a]піридину (750 мг, 5,06 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (1,82 г, 7,59 ммоль) в EtOH (50 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год., потім охолоджували до кт. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з утворенням олії чорного кольору. Її очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc 100/0 до петролейного етеру/EtOAc 20/80). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору (850 мг, чистота: 98,0 %, вихід: 50,7 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 325,1.

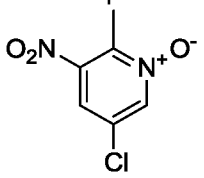
C. 1-(Імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 194c



, 194c

Суміш етил 1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (1,2 г, 3,70 ммоль) у конц. HCl (12 M, 25 мл) перемішували при 130 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини темно-жовтого кольору (1,1 г, чистота: 96,5 %, вихід: 96,8 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 296,9.

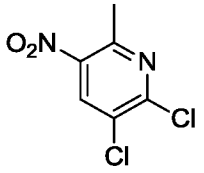
D. 5-Хлор-2-метил-3-нітропіридин 1-оксид, 194d



, 194d

Суміш 5-хлор-2-метил-3-нітропіридину (3,0 г, 17,4 ммоль) і mCPBA (85 %, 7,06 мг, 34,8 ммоль) у CH_2Cl_2 (60 мл) перемішували при кт протягом 72 год. Реакційну суміш гасили 60 мл насич. Na_2SO_3 водн. Додавали насич. K_2CO_3 водн. для доведення pH суміші до 9~10, і реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (100 мл × 3). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням твердої речовини жовтого кольору. Тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc 100/0 до петролейного етеру/EtOAc 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням бажаного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (2,4 г, вихід: 73,2 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 2,65 (с, 3 H), 7,71 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 8,46 (д, J=1,54 Гц, 1 H).

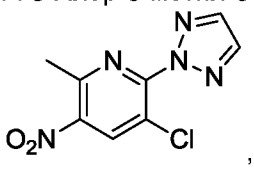
E. 2,3-Дихлор-6-метил-5-нітропіридин, 194e



, 194e

$POCl_3$ (24,9 мл, 267 ммоль) додавали до суміші 5-хлор-2-метил-3-нітропіридин 1-оксиду (2,4 г, 12,7 ммоль) у $CHCl_3$ (80 мл). Реакційну суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували до кт, потім повільно додавали 200 мл насич. K_2CO_3 водн. й екстрагували CH_2Cl_2 (200 мл × 3). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням твердої речовини коричневого кольору. Тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc 100/0 до петролейного етеру/EtOAc 80/20). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням бажаного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,1 г, вихід: 41,8 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 2,86 (с, 3 H), 8,43 (с, 1 H).

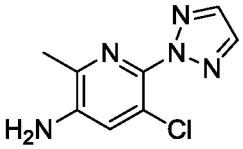
F. 3-Хлор-6-метил-5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин, 194f



, 194f

1H-1,2,3-триазол (550 мг, 7,97 ммоль) додавали до розчину 2,3-дихлор-6-метил-5-нітропіридину (1,1 г, 5,31 ммоль) і K_2CO_3 (2,20 г, 15,9 ммоль) у CH_3CN (60 мл). Суміш перемішували при 40 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (50 мл × 3). Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини чорного кольору (1,2 г, вихід: 94,2 %).

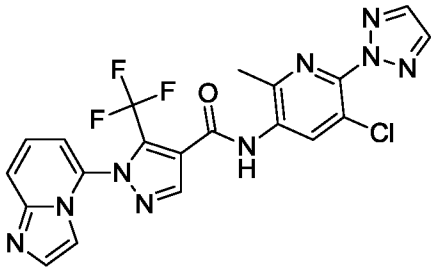
G. 5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 194g



, 194g

Суміш 3-хлор-6-метил-5-нітро-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридину (неочищена речовина 1,2 г), порошку заліза (1,40 г, 25,0 ммоль) і NH_4Cl (1,34 г, 25,0 ммоль) у MeOH/THF/H_2O (1:1:1, 60 мл) перемішували при 70 °C протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали EtOAc (50 мл × 2). Фільтрат промивали 50 мл насич. K_2CO_3 водн. і відокремлювали. Органічний шар сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням твердої речовини коричневого кольору. Тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc 100/0 до петролейного етеру/EtOAc 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням бажаного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 2,44 (с, 3 H), 3,97 (шир. с, 2 H), 7,13 (с, 1 H), 7,88 (с, 2 H).

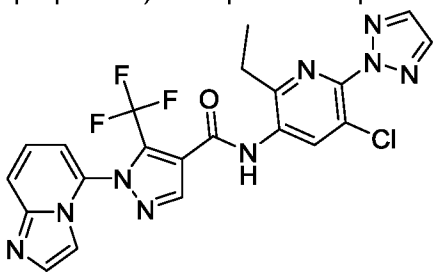
H. N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 194



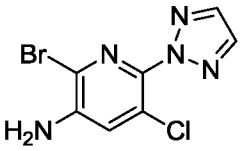
$POCl_3$ (0,364 мл, 3,91 ммоль) додавали до суміші 1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (600 мг, 1,96 ммоль, чистота 96,5 %), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (410 мг, 1,96 ммоль), піридину (0,786 мл, 9,77 ммоль) у CH_2Cl_2 (20 мл) при кт. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили 30 мл насич. K_2CO_3 водн., і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл × 3). Органічний шар відокремлювали й концентрували в умовах зниженого тиску. Його очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксиду амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (435 мг, чистота: 100 %, вихід: 45,6 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 487,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,54 (с, 3 H), 7,35–7,44 (м, 2 H), 7,48 (дд, J=9,04, 7,28 Гц, 1 H), 7,72 (д, J=1,10 Гц, 1 H), 7,90 (д, J=9,04 Гц, 1 H), 8,17 (с, 2 H), 8,43 (с, 1 H), 8,68 (с, 1 H).

Приклад 195

N-(5-хлор-2-етил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 195



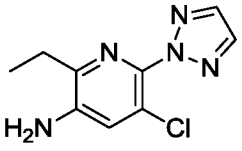
A. 2-Бром-5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 195a



, 195a

Додавали NBS (2,73 г, 15,3 ммоль) до суміші 5-хлор-6-метил-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (3 г, 15,3 ммоль) у CH_3CN (300 мл) при 0 °C, потім суміш перемішували при кт протягом 1 год. Реакційну суміш гасили 100 мл насич. $NaHCO_3$ водн., і далі екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Органічний шар відокремлювали, промивали 50 мл насич. NaCl водн., сушили над Na_2SO_4, фільтрували й фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням липкого залишку коричневого кольору. Його концентрували й очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc 100/0 до петролейного етеру/EtOAc 50/50). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (4,00 г, вихід: 95,0 %).

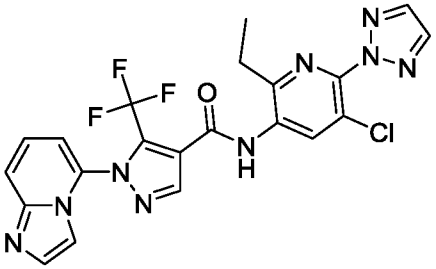
B. 5-Хлор-2-етил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 195b



, 195b

До розчину 2-бром-5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (100 мг, 0,364 ммоль) у діоксані (3 мл) додавали $ZnEt_2$/толуол (1 M, 0,546 мл, 0,546 ммоль) і $Pd(dppf)Cl_2$ (40,0 мг, 0,055 ммоль) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 1,5 год. Реакційну суміш гасили 10 мл насич. $NaHCO_3$ водн., потім суміш фільтрували через шар діатомової землі й промивали 20 мл EtOAc. Фільтрат екстрагували EtOAc (20 мл × 2). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням залишку коричневого кольору. Його очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (70 мг, вихід: 86 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,29 (т, J=7,61 Гц, 3 H), 2,71 (к, J=7,50 Гц, 2 H), 3,96 (шир. с, 2 H), 7,10 (с, 1 H), 7,87 (с, 2 H).

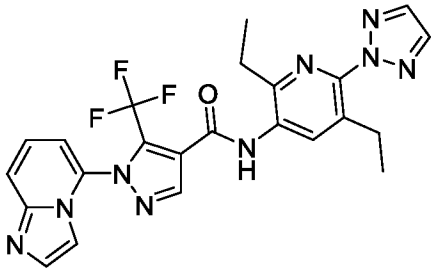
C. N-(5-хлор-2-етил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 195



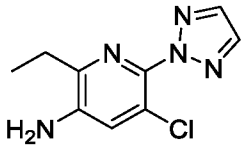
$POCl_3$ (0,58 мл, 0,626 ммоль) додавали до суміші 1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (96,1 мг, 0,313 ммоль, чистота 96,5 %), 5-хлор-2-етил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (70 мг, 0,313 ммоль), піридину (124 мг, 1,57 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) при кт. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили 20 мл насич. K_2CO_3 водн. й екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл × 3). Органічний шар відокремлювали й концентрували в умовах зниженого тиску. Його очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксиду амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини брудно-білого кольору (95 мг, чистота: 99 %, вихід: 60 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 501,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 1,16–1,23 (м, 3 H), 2,81–2,93 (м, 2 H), 7,38 (с, 2 H), 7,48 (т, J=8,20 Гц, 1 H), 7,72 (с, 1 H), 7,89 (д, J=8,20 Гц, 1 H), 8,17 (с, 2 H), 8,40 (с, 1 H), 8,65 (с, 1 H), 9,83 (с, 1 H).

Приклад 196

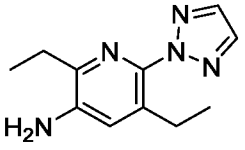
N-(2,5-діетил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 196



A. 2,5-Діетил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-амін, 196a



P1

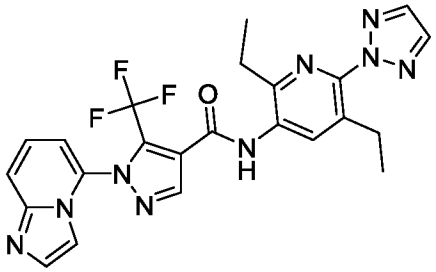


P2

, 196a

До розчину 2-бром-5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (200 мг, 0,729 ммоль) у діоксані (6 мл) додавали $ZnEt_2$/толуол (1 M, 2,55 мл, 2,55 ммоль) і $Pd(dppf)Cl_2$ (80,0 мг, 0,109 ммоль) в атмосфері N_2. Реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом ночі. Методом РХМС показано утворення в реакційній суміші 45,4 % P2, але утворення лише слідової кількості P1. Реакційну суміш гасили 10 мл насич. водн. NH_4Cl, фільтрували через шар діатомової землі й промивали 30 мл EtOAc. Фільтрат промивали 20 мл насич. $NaHCO_3$ водн., органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували з утворенням липкого залишку коричневого кольору. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді липкого залишку жовтого кольору (неочищена речовина 125 мг). ^{1}H-ЯМР відображає ~10 % 5-хлор-2-етил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,04 (т, J=7,61 Гц, 3 H), 1,26–1,31 (м, 3 H), 2,48 (к, J=7,64 Гц, 2 H), 2,68–2,77 (м, 2 H), 3,81 (шир. с, 2 H), 6,93 (с, 1 H), 7,82 (с, 2 H).

B. N-(2,5-діетил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 196

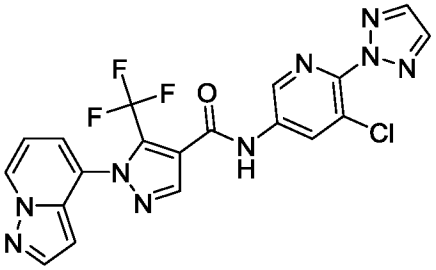


$POCl_3$ (0,103 мл, 1,11 ммоль) додавали до суміші 1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (170 мг, 0,552 ммоль), 2,5-діетил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (неочищена речовина 120 мг), піридину (218 мг, 2,76 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) при кт. Реакційну суміш перемішували при кт протягом 1 год. Реакційну суміш гасили 20 мл насич. K_2CO_3 водн. й екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл × 3). Органічний шар відокремлювали й концентрували в умовах зниженого тиску. Його очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксиду амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, яку додатково очищали SFC (колонка: Chiralcel OJ 250 × 30 5 мкм; Умови: 0,1 % NH_3H_2O MEOH, швидкість потоку (мл/хв) 65). Чисті фракції збирали, й органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску, потім ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (105 мг, чистота: 100 %, вихід: 38,8 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 496,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 0,99 (т, J=7,61 Гц, 3 H), 1,19 (т, J=7,50 Гц, 3 H), 2,50–2,55 (м, 2 H), 2,83 (к, J=7,50 Гц, 2 H), 7,40 (д, J=7,28 Гц, 2 H), 7,44–7,53 (м, 1 H), 7,72 (д, J=1,10 Гц, 1 H), 7,90 (дд, J=9,04, 0,88 Гц, 1 H), 8,00 (с, 1 H), 8,12 (с, 2 H), 8,66 (с, 1 H), 10,52 (с, 1 H).

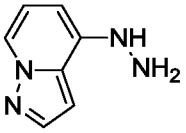
Приклад 197

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-

(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 197



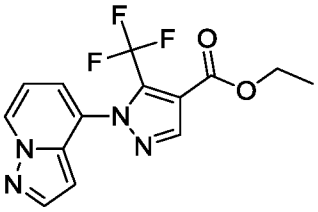
A. 4-Гідразинілізопіразоло[1,5-a]піридин, 197a



, 197a

Суміш {Pd(цинаміл)Cl}$_2$ (131 мг, 0,254 ммоль) і Mor-DalPhos (235 мг, 0,508 ммоль) у діоксані (100 мл) вакуумували з аргоном (4×). Отриманий прозорий розчин жовтого кольору перемішували при кт в атмосфері аргону протягом 10 хв. До суміші додавали 4-бромпіразоло[1,5-a]піридин (1,00 г, 5,08 ммоль) і t-BuONa (975 мг, 10,2 ммоль), і суміш вакуумували з аргоном (4×). Отриману реакційну суміш жовтого кольору перемішували при кт протягом 5 хв і потім обробляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (98 %, 0,502 мкл, 10,2 ммоль) за допомогою шприца. Реакційну суміш вакуумували з аргоном (4×). Потім суміш перемішували при 50 °C в атмосфері аргону протягом 3 год. Суміш фільтрували через шар діатомової землі й промивали етилацетатом (200 мл). Фільтрат збирали й концентрували з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини темно-жовтого кольору (750 мг). Її використовували безпосередньо на наступній стадії.

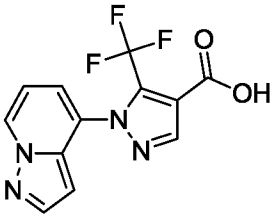
B. Етил 1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 197b



, 197b

Розчин 4-гідразинілпіразоло[1,5-a]піридину (750 мг неочищена речовина) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (1,84 г, 7,59 ммоль) в EtOH (100 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год., потім охолоджували до кт. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору. Тверду речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 50/50). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,11 г, вихід 67,4 % за дві стадії). РХМС (IEP) m/z M+1: 324,9.

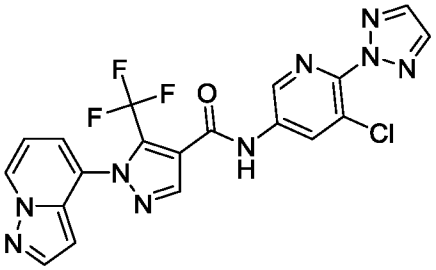
C. 1-(Піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 197c



, 197c

Суміш етил 1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (650 мг, 1,96 ммоль) у конц. HCl (12 M, 50 мл) перемішували при 130 °C протягом 1 год. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (600 мг, чистота: 98,8 %, кількісний вихід). РХМС (IEP) m/z M+1: 296,9.

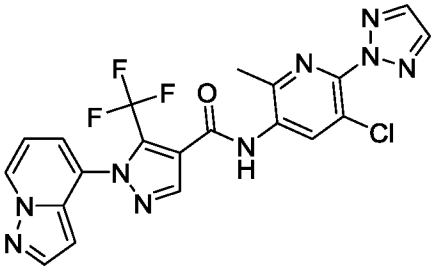
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 197



$POCl_3$ (0,0755 мл, 0,81 ммоль) додавали до суміші 1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (120 мг, 0,405 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (79,2 мг, 0,405 ммоль), піридину (160 мг, 2,03 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) при кт. Реакційну суміш перемішували при кт протягом 1 год. Реакційну суміш гасили 20 мл насич. K_2CO_3 водн. й екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл × 3). Органічний шар відокремлювали й концентрували в умовах зниженого тиску. Його очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 40 % до 70 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксиду амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (80 мг, чистота: 97 %, вихід: 40 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 473,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,34 (дд, J=2,43, 0,88 Гц, 1 H), 7,08 (т, J=7,28 Гц, 1 H), 7,58 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 8,13 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,17 (с, 2 H), 8,55 (с, 1 H), 8,64 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,83 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,96 (д, J=7,06 Гц, 1 H).

Приклад 198

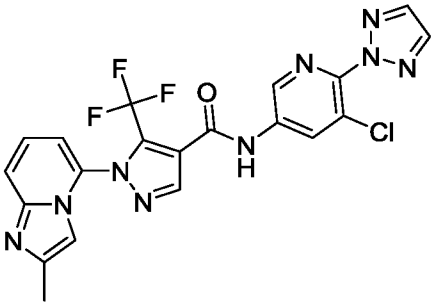
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 198



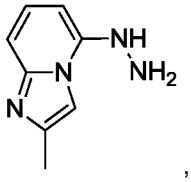
$POCl_3$ (0,076 мл, 0,81 ммоль) по краплях додавали до розчину 1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (120 мг, 0,405 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (0,085 г, 0,405 ммоль) і піридину (0,164 мл, 2,03 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали воду (5 мл). Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (10 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, і розчинник концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (89,2 мг, чистота: 98,4 %, вихід: 44,4 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 487,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,53 (с, 3 H) 6,36 (дд, J=2,43, 0,88 Гц, 1 H) 7,08 (т, J=7,17 Гц, 1 H) 7,54–7,58 (м, 1 H) 8,13 (д, J=2,43 Гц, 1 H) 8,17 (с, 2 H) 8,43 (с, 1 H) 8,52 (с, 1 H) 8,96 (д, J=7,06 Гц, 1 H).

Приклад 199

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилімідазо[1,2-a] піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 199



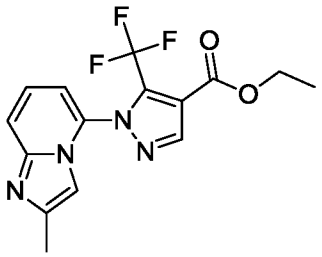
A. 5-Гідразиніл-2-метилімідазо[1,2-a]піридин, 199a



, 199a

Суміш $\{Pd(цинаміл)Cl\}_2$ (49,1 мг, 0,095 ммоль) і Mor-DalPhos (87,9 мг, 0,19 ммоль) у діоксані (40 мл) вакуумували з аргоном (4×). Отриманий прозорий розчин жовтого кольору перемішували при кт в атмосфері аргону протягом 10 хв. До суміші додавали 5-бром-2-метилімідазо[1,2-a]піридин (400 мг, 1,9 ммоль) і t-BuONa (364,3 мг, 3,79 ммоль), і суміш вакуумували з аргоном (4x). Отриману реакційну суміш жовтого кольору перемішували при кт протягом 5 хв і потім обробляли за допомогою шприца $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (0,188 мл, 3,79 ммоль). Реакційну суміш вакуумували з аргоном (4×). Потім суміш перемішували при 50 °C в атмосфері аргону протягом 2 год. Суміш фільтрували через шар діатомової землі й промивали етилацетатом (50 мл). Фільтрат збирали й концентрували з утворенням неочищеного продукту в вигляді залишку жовтого кольору (250 мг неочищена речовина), який використовували безпосередньо на наступній стадії.

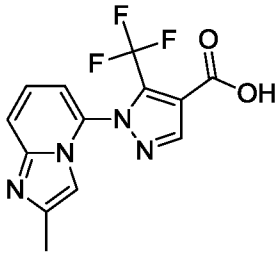
B. Етил 1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 199b



, 199b

Розчин 5-гідразиніл-2-метилімідазо[1,2-a]піридину (250 мг неочищена речовина, 1,54 ммоль) й етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (555,3 мг, 2,31 ммоль) в EtOH (30 мл) перемішували при 80 °C протягом 1 год., а потім охолоджували до кт. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді залишку темно-коричневого кольору. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc 100/0 до петролейного етеру/EtOAc 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді олії чорного кольору, яку додатково очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 40 % до 70 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксиду амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (100 мг, вихід: 19,2 %).

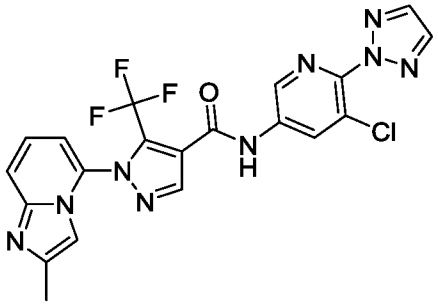
C. 1-(2-Метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 199c



, 199c

Суміш етил 1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (100 мг, 0,30 ммоль) у конц. HCl (12 M, 5 мл) перемішували при 130 °C протягом 1 год. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (100 мг неочищена речовина, чистота: 100 %), яку використовували безпосередньо на наступній стадії. РХМС (IEP) m/z M+1: 310,9.

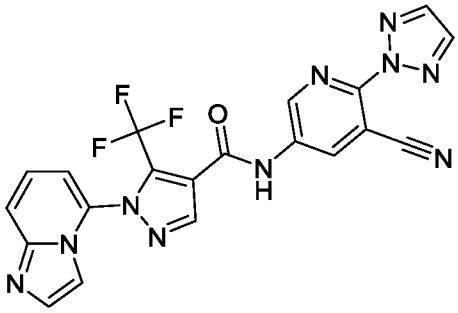
D. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 199



$POCl_3$ (98,9 мг, 0,65 ммоль) додавали до суміші 1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,32 ммоль, чистота 100 %), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (63,05 мг, 0,32 моль), піридину (127,49 мг, 1,61 ммоль) у CH_2Cl_2 (3 мл) при кт. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили 20 мл насич. K_2CO_3 водн. й екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл × 3). Органічний шар відокремлювали й концентрували в умовах зниженого тиску. Отриманий залишок очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 40 % до 70 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (65 мг, чистота: 99,7 %, вихід: 41,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 488,1. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,32 (с, 3 H), 7,10 (с, 1 H), 7,33 (дд, J=7,17, 0,99 Гц, 1 H), 7,39–7,44 (м, 1 H), 7,74–7,78 (м, 1 H), 8,17 (с, 2 H), 8,65 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,68 (с, 1 H), 8,83 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,27 (шир. с, 1 H).

Приклад 200

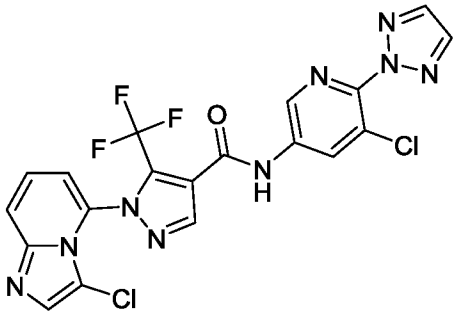
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 200



$POCl_3$ (82,83 мг, 0,54 ммоль) додавали до суміші 1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (80 мг, 0,27 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу (50,28 мг, 0,27 ммоль) і піридину (106,82 мг, 1,35 ммоль) у CH_2Cl_2 (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. Насич. розчин $NaHCO_3$ (20 мл) додавали до суміші. Суміш екстрагували 30 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 26 % до 56 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар концентрували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (45,6 мг, чистота: 99,9 %, вихід: 36,3 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 465,0. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,38–7,52 (м, 3H), 7,71 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,75 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,27 (шир. с, 1H).

Приклад 201

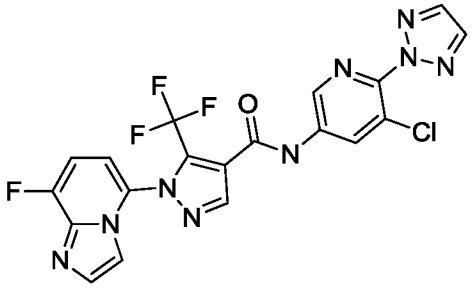
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-хлорімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 201



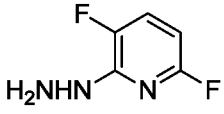
До перемішуваного розчину N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (70 мг, 0,15 ммоль) у MeCN (2 мл) додавали NCS (39,46 мг, 0,30 ммоль). Суміш перемішували при 60 °C протягом 4 год. Суміш очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 40 % до 70 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (65,6 мг, чистота: 98,5 %, вихід: 86,0 %). Структура спочатку визначена як така, де ЯМР не міг розрізнити положення Cl в положенні 2 або 3 імідазопіридину. РХМС (IEP) m/z M+1: 507,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,10 (шир. с, 1H), 7,51–7,63 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,00 (дд, J=1,3, 8,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,81 (д, J=2,3 Гц, 1H).

Приклад 202

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 202



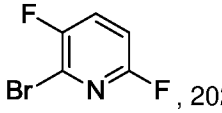
A. 3,6-Дифтор-2-гідразинілпіридин, 202a



, 202a

До охолодженого на льоду розчину 2,3,6-трифторпіридину (4 г, 30,06 ммоль) в EtOH (50 мл) додавали гідразин гідрат (3,071 г, 60,12 ммоль). Реакційну суміш підігрівали до кт і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після охолодження до кт реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) й екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок перекристалізували з EtOH з одержанням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (3 г, вихід: 68,8 %).

B. 2-Бром-3,6-дифторпіридин, 202b



, 202b

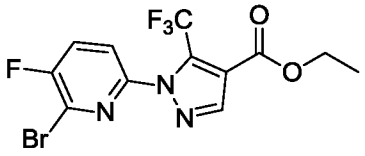
Br_2 (2,13 мл, 41,35 ммоль) по краплях додавали до перемішуваного розчину 3,6-дифтор-2-гідразинілпіридину (3 г, 20,67 ммоль) у $CHCl_3$ (45 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. Суміш охолоджували до 0 °C і по краплях додавали насичений розчин $NaHCO_3$ (200 мл). Додавали CH_2Cl_2 (200 мл), органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, і розчинники концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер: EtOAc=1:0~9:1) з виходом продукту в вигляді олії жовтого кольору (1,7 г, вихід: 42,4 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,92 (тд, J=3,1, 8,7 Гц, 1H), 7,55 (тд, J=6,2, 8,6 Гц, 1H).

C. 2-Бром-3-фтор-6-гидразинілпіридин, 202c

, 202c

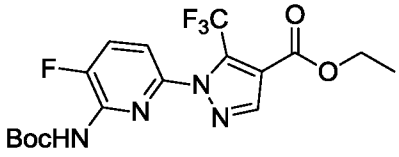
2-Бром-3,6-дифторпіридин (2,7 г, 13,92 ммоль) розчиняли в MeCN (50 мл) і додавали гідразин гідрат (1,422 г, 27,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеної речовини в вигляді твердої речовини жовтого кольору (2,868 г, вихід: 100 %).

D. Етил 1-(6-бром-5-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 202d


, 202d

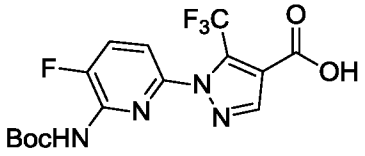
2-Бром-3-фтор-6-гідразинілпіридин (2,8 г, 13,59 ммоль) розчиняли в EtOH (60 мл), додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (6,529 г, 27,18 ммоль) і перемішували при 60 °C протягом 2 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 80/20). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням сполуки в вигляді твердої речовини жовтого кольору (2 г, вихід: 38,5 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 1,38–1,41 (м, 3H), 4,37–4,41 (м, 2H), 7,63–7,67 (м, 2H), 8,11 (с, 1H).

E. Етил 1-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 202e


, 202e

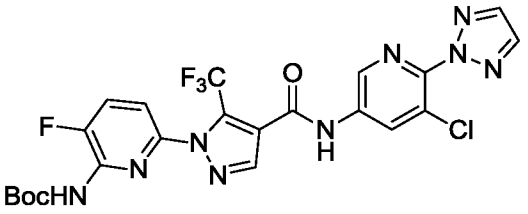
$Pd(OAc)_2$ (58,755 мг, 0,26 ммоль) і Xantphos (151,428 мг, 0,26 ммоль) у діоксані (50 мл) перемішували при кт протягом 10 хв в атмосфері азоту. Етил 1-(6-бром-5-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (2 г, 5,23 ммоль), Cs_2CO_3 (5,116 г, 15,70 ммоль) і потім додавали трет-бутил карбамат (0,736 г, 6,28 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційній суміші потім давали нагріватися при 90 °C протягом ночі й перед охолодженням до кт. Реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску, потім очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/EtOAc 100/0 до петролейного етеру/EtOAc 80/20). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (1800 мг, вихід: 82,2 %).

F. 1-(6-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 202f


, 202f

До суміші етил 1-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (1800 мг, 4,30 ммоль) у MeOH (15 мл) і H_2O (15 мл) додавали $LiOH·H_2O$ (361,11 мг, 8,61 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Суміш концентрували до сухого залишку. До залишку додавали воду/EtOAc (100 мл/100 мл). HCl (1 M у воді) використовували для доведення pH суміші до pH ~5. Органічний шар концентрували до сухого залишку з утворенням продукту (1500 мг, вихід: 89,3 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

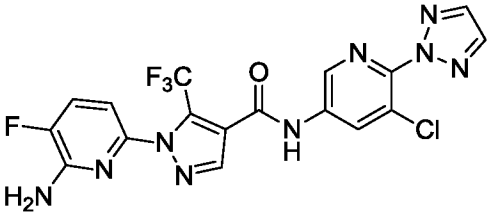
G. трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіридин-2-іл)карбамат, 202g



, 202g

$POCl_3$ (1178,60 мг, 7,69 ммоль) додавали до суміші 1-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (1500 мг, 3,84 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (751,78 мг, 3,84 ммоль) і піридину (1520,0 мг, 19,22 ммоль) у CH_2Cl_2 (30 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. До суміші додавали насич. розчин K_2CO_3 (100 мл). Суміш екстрагували 100 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, потім фільтрували. Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений матеріал очищали колонковою флеш-хроматографією на колонці з силікагелем (петролейний етер/етилацетат = 1:1~0:1). Бажану фракцію збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (2000 мг, вихід: 91,6 %).

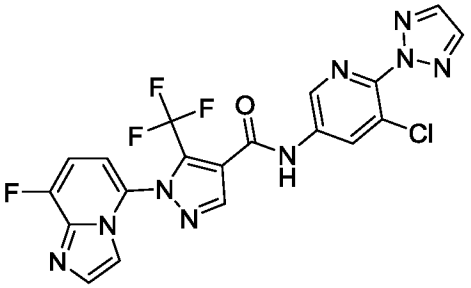
H. 1-(6-Аміно-5-фторпіридин-2-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 202h



, сполука 202h

трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіридин-2-іл)карбамат (2000 мг, 3,522 ммоль) і HCl/MeOH (60 мл, 4 M) перемішували при 30 °C протягом 1 год. Суміш концентрували до сухого залишку. До залишку додавали насичений водний K_2CO_3 (100 мл). Суміш екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням неочищеної смоли помаранчевого кольору. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 20 % до 505 % (об./об.) CH_3CN і H_2O). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари концентрували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (800 мг, вихід: 48,6 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 467,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,83 (шир. с, 2H), 6,95 (дд, J=2,6, 8,2 Гц, 1H), 7,37–7,45 (м, 1H), 7,95 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,2 Гц, 1H).

I. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 202

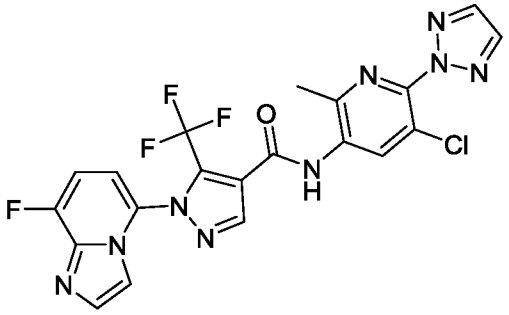


1-(6-Аміно-5-фторпіридин-2-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (800 мг, 1,71 ммоль) розчиняли в i-PrOH (20 мл) в атмосфері N_2. До суспензії додавали 2-бром-1,1-діетоксіетан (674,08 мг, 3,42 ммоль), потім додавали HBr (2 мл, 48 % у воді). Отриману суміш потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 год. й охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (422,2 мг, чистота:

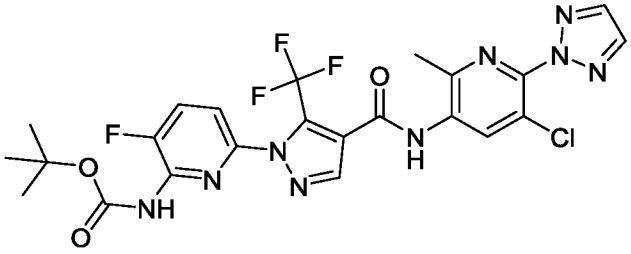
100 %, вихід: 50,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 491,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,40–7,47 (м, 1H), 7,47–7,51 (м, 1H), 7,53 (дд, J=1,2, 3,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,65 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,2 Гц, 1H), 11,42–11,07 (м, 1H).

Приклад 203

N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 203



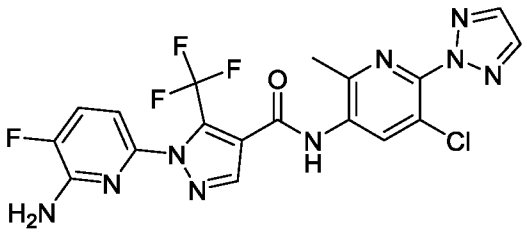
A. трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіридин-2-іл)карбамат, 203a



, 203a

$POCl_3$ (1,571 г, 10,25 ммоль) додавали до суміші 1-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (2 г, 5,12 ммоль), 5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (1,074 г, 5,12 ммоль) і піридину (2,027 г, 25,62 ммоль) у CH_2Cl_2 (50 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. До суміші додавали насич. розчин K_2CO_3 (120 мл). Суміш екстрагували 100 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = 1:1~0:1). Бажану фракцію збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,4 г, чистота: 58,3 %, вихід: 27,4 %). РХМС (IEP) m/z M+Na^+: 604,0 (M+23).

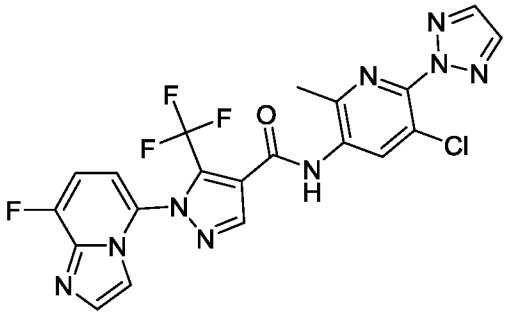
B. 1-(6-Аміно-5-фторпіридин-2-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, 203b



, 203b

трет-Бутил (6-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-3-фторпіридин-2-іл)карбамат (1,4 г, 1,40 ммоль) і HCl/MeOH (50 мл, 4 M) перемішували при 30 °C протягом 1 год. Суміш концентрували до сухого залишку. До залишку додавали насичений водний K_2CO_3 (100 мл). Суміш екстрагували EtOAc (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням продукту (1,1 г, неочищена речовина) у вигляді смоли помаранчевого кольору.

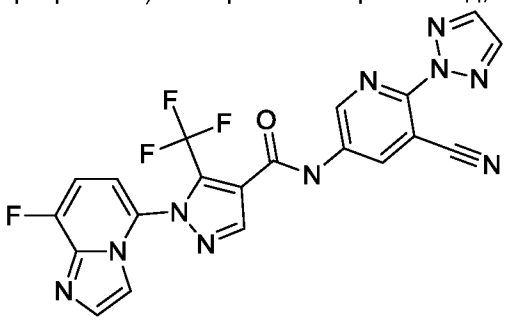
C. N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 203



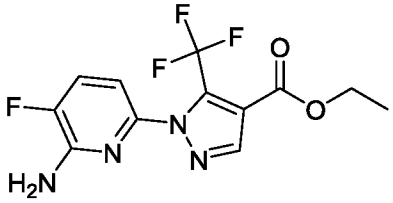
1-(6-Аміно-5-фторпіридин-2-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (1,1 г, 2,28 ммоль) поміщали в i-PrOH (20 мл) в атмосфері N_2. До суспензії додавали 2-бром-1,1-діетоксіетан (899,85 мг, 4,57 ммоль), потім додавали HBr (2 мл, 48 % у воді). Отриману суміш потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 год. й охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. (302 мг, чистота: 99,2 %, вихід: 26,0 %). PXMC (IEP) m/z M+1: 505,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,53 (с, 3H), 7,40–7,49 (м, 2H), 7,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 9,73–10,40 (м, 1H).

Приклад 204

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 204



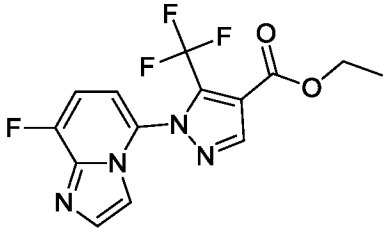
A. Етил 1-(6-аміно-5-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 204a



, 204a

Етил 1-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (0,9 г, 2,15 ммоль) і HCl/MeOH (18 мл, 4 M) перемішували при 30 °C протягом 1 год. Суміш концентрували до сухого залишку. До залишку додавали насичений водний розчин K_2CO_3 (50 мл). Суміш екстрагували EtOAc (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді смоли помаранчевого кольору (650 мг, вихід: 94,9 %).

B. Етил 1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 204b

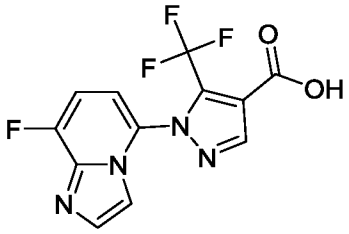


, 204b

Етил 1-(6-аміно-5-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (650 мг,

2,043 ммоль) розчиняли в EtOH (20 мл) в атмосфері N_2. До суспензії додавали 2-бром-1,1-діетоксіетан (805,057 мг, 4,085 ммоль), потім додавали HBr (2 мл, 48 % у воді). Отриману суміш потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 год. й охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = 10:1~1:1). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (320 мг, вихід: 45,8 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3H), 4,42 (к, J=7,1 Гц, 2H), 6,91 (дд, J=4,0, 7,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,0, 9,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 8,30 (с, 1H).

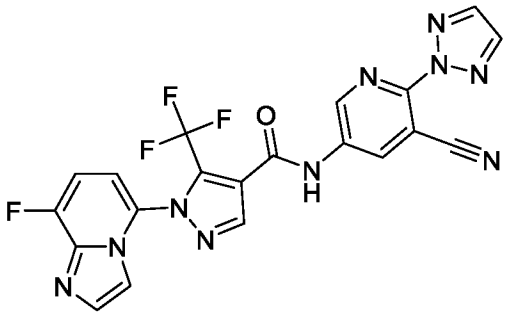
C. 1-(8-Фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 204c



, 204c

Суміш етил 1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (320 мг, 0,935 ммоль) у концентрованій HCl (6,064 мл) перемішували при 130 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (300 мг, неочищена речовина).

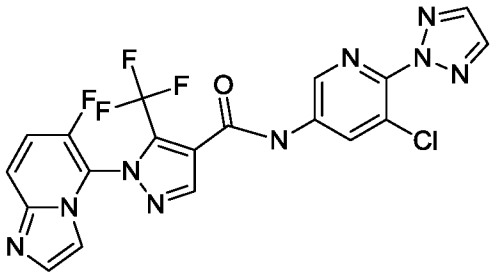
D. N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 204



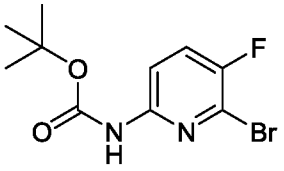
$POCl_3$ (292,81 мг, 1,91 ммоль) додавали до суміші 1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (300 мг, 0,96 ммоль), 5-аміно-2-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)нікотинонітрилу (177,76 мг, 0,96 ммоль) і піридину (377,63 мг, 4,77 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. До суміші додавали насич. розчин $NaHCO_3$ (20 мл). Суміш екстрагували 30 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 30 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. (182 мг, чистота: 99,2 %, вихід: 39,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 482,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,38–7,51 (м, 2H), 7,53 (дд, J=1,1, 3,1 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,85 (д, J=2,6 Гц, 1H), 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 11,32 (шир. с, 1H).

Приклад 205

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 205



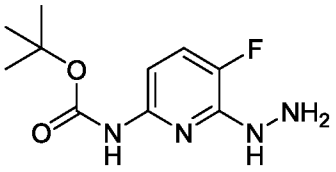
A. трет-Бутил (6-бром-5-фторпіридин-2-іл)карбамат, 205a



, 205a

6-Бром-5-фторпіколінову кислоту (2000 мг, 9,09 ммоль) розчиняли в t-BuOH (60 мл). Потім додавали DPPA (2576,9 мг, 9,36 ммоль) і DIEA (1292,5 мг, 10,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 12 год. в атмосфері N_2. Розчинник концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт елюенту: EtOAc/петролейний етер від 1/20 до 1/5). Фракції продукту збирали, і розчинник концентрували з утворенням бажаного продукту в вигляді безбарвної смоли (1,6 г, вихід: 60,5 %). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 1,50 (с, 9H), 7,21 (шир. с, 1H), 7,39 (дд, J=6,9, 8,9 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=3,1, 8,8 Гц, 1H).

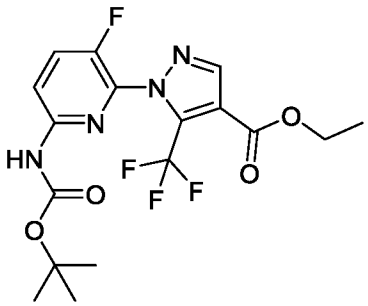
B. трет-Бутил (5-фтор-6-гідразинілпіридин-2-іл)карбамат, 205b



, 205b

Суміш $\{Pd(цинаміл)Cl\}_2$ (26,69 мг, 0,052 ммоль) і Mor-DalPhos (47,78 мг, 0,10 ммоль) у діоксані (20 мл) вакуумували з аргоном (4×). Отриманий прозорий розчин жовтого кольору перемішували при кт в атмосфері аргону протягом 10 хв. До суміші додавали трет-бутил (6-бром-5-фторпіридин-2-іл)карбамат (300 мг, 1,03 ммоль) і t-BuONa (198,07 мг, 2,06 ммоль) і суміш вакуумували з аргоном (4×). Потім отриману реакційну суміш жовтого кольору обробляли за допомогою шприца $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (105,28 мг, 98 %, 2,06 ммоль). Реакційну суміш вакуумували з аргоном (4×). Потім суміш перемішували при 50 °C в атмосфері аргону протягом 2 год. Суміш фільтрували й осад на фільтрі промивали CH_2Cl_2/MeOH (20/1, 20 мл). Фільтрат збирали й концентрували з утворенням неочищеного продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії (249,6 мг, вихід: 100 %).

C. Етил 1-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 205c

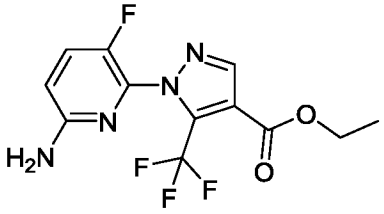


, 205c

трет-Бутил (5-фтор-6-гідразинілпіридин-2-іл)карбамат (249 мг, 1,03 ммоль) розчиняли в EtOH (10 мл), додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (493,74 мг, 2,06 ммоль) і перемішували при 80 °C протягом 12 год. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 80/20). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (150 мг, вихід: 34,9 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 362,9 (M-55). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,52 (с, 9H), 4,38

(к, J=7,1 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,60–7,68 (м, 1H), 8,15–8,21 (м, 2H).

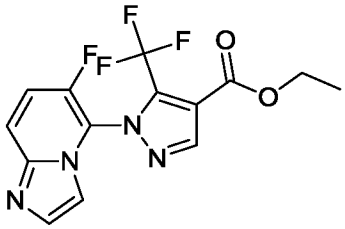
D. Етил 1-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 205d



, 205d

Етил 1-(6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (0,150 г, 0,36 ммоль) і HCl/MeOH (3 мл, 4 М) перемішували при 30 °C протягом 1 год. Суміш концентрували до сухого залишку. Залишок використовували безпосередньо на наступній стадії (120 мг, вихід: 94,4 %).

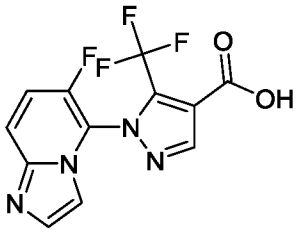
E. Етил 1-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 205e



, 205e

Етил 1-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (120 мг, 0,34 ммоль) розчиняли в EtOH (2 мл) в атмосфері N_2. До суспензії додавали 2-бром-1,1-діетоксіетан (133,35 мг, 0,68 ммоль), потім додавали HBr (0,2 мл, 48 % у воді). Отриману суміш потім нагрівали до 80 °C протягом 12 год. й охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = 10:1~1:1). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (130 мг, чистота: 86,4 %, вихід: 97,0 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 342,9.

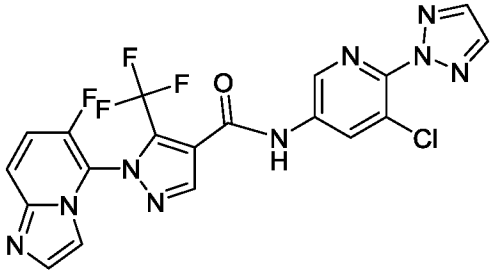
F. 1-(6-Фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 205f



, 205f

Суміш етил 1-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (130 мг, 0,33 ммоль) у концентрованій HCl (2,13 мл) перемішували при 130 °C протягом 2 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (120 мг, неочищена речовина).

G. N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 205

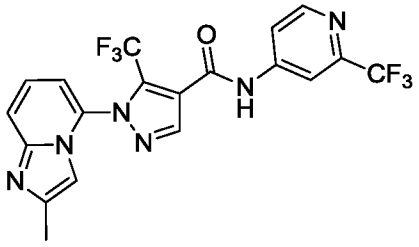


$POCl_3$ (117,12 мг, 0,76 ммоль) додавали до суміші 1-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (120 мг, 0,38 ммоль), 5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-аміну (74,71 мг, 0,38 ммоль) і піридину (151,05 мг, 1,91 ммоль) у CH_2Cl_2 (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. До суміші додавали насич.

розчин K_2CO_3 (100 мл). Суміш екстрагували 100 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, потім фільтрували. Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок ліофілізували до сухого залишку з отриманням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (86,9 мг, чистота: 100 %, вихід: 46,3 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 491,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,61 (с, 1H), 7,68 (дд, J=8,8, 9,7 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=4,6, 10,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,82 (д, J=2,2 Гц, 1H), 11,30 (шир. с, 1H).

Приклад 206

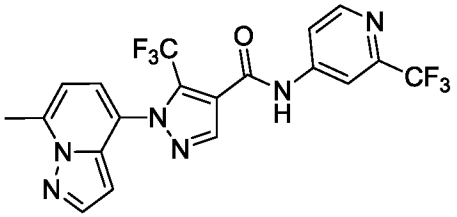
1-(2-Метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 206



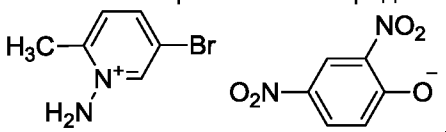
$POCl_3$ (98,85 мг, 0,65 ммоль) додавали до суміші 1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,32 ммоль), 2-(трифторметил)піридин-4-аміну (52,26 мг, 0,32 ммоль), піридину (127,49 мг, 1,61 ммоль) у CH_2Cl_2 (3 мл) при кт. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили 20 мл насич. K_2CO_3 водн. й екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл × 3). Органічний шар відокремлювали й концентрували в умовах зниженого тиску. Його очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксиду амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням бажаного продукту в вигляді твердої речовини білого кольору. (80 мг, чистота: 99,5 %, вихід: 54,3 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 454,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,32 (с, 3 H), 7,08 (с, 1 H), 7,32 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 7,41 (дд, J=9,04, 7,28 Гц, 1 H), 7,75 (д, J=9,04 Гц, 1 H), 7,94 (дд, J=5,73, 1,76 Гц, 1 H), 8,21 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,65 (с, 1 H), 8,69 (д, J=5,29 Гц, 1 H), 11,29 (с, 1 H).

Приклад 207

1-(7-Метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 207



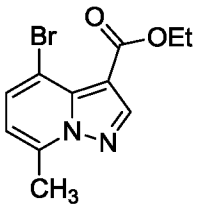
A. 1-Аміно-5-бром-2-метилпіридин-1-ію 2,4-динітрофенолат, 207a



, 207a

5-Бром-2-метилпіридин (5 г, 29,07 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (30 мл) і до суміші додавали O-(2,4-динітрофеніл)гідроксиламін (6,366 г 31,97 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини чорного кольору (11 г), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

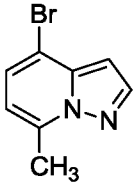
B. Етил 4-бром-7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-3-карбоксилат, 207b



, 207b

1-Аміно-5-бром-2-метилпіридин-1-ію 2,4-динітрофенолят (3,989 г, 10,75 ммоль) розчиняли в DMF (20 мл), а потім додавали етил пропіолат (1,054 г, 10,75 ммоль) і K_2CO_3 (2,971 г, 21,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини чорного кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 85/15). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді олії жовтого кольору (0,9 г, чистота: 85,2 %, вихід: 25,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 285,0

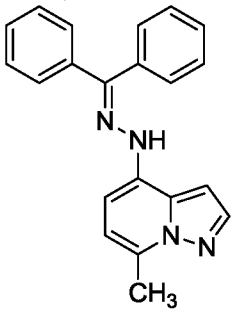
C. 4-Бром-7-метилпіразоло[1,5-a]піридин, 207c



, 207c

Етил 4-бром-7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-3-карбоксилат (800 мг, 2,53 ммоль, чистота 85,2 %) і HBr (48 %, 5 мл) перемішували при 100 °C протягом 16 год. Реакційну суміші доводили до pH 6, використовуючи 5 N NaOH, і екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії жовтого кольору. Олію очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 90/10). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід 500 мг, 93,6 %).

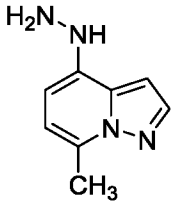
D. 4-(2-(Дифенілметилен)гідразиніл)-7-метилпіразоло[1,5-a]піридин, 207d



, 207d

$Pd(OAc)_2$ (46,80 мг, 0,21 ммоль) і BINAP (259,62 мг, 0,42 ммоль) суспендували в діоксані (15 мл) й барботували N_2 протягом 3 хв. Додавали 4-бром-7-метилпіразоло[1,5-a]піридин (440 мг, 2,09 ммоль), (дифенілметилен)гідразин (818,25 мг, 4,17 ммоль) і Cs_2CO_3 (1,358 г, 4,17 ммоль) і продували N_2 протягом 1 хв. Реакційну суміш перемішували при 120 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували й залишок промивали EtOAc (50 мл × 5). Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Олію очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 70/30). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (600 мг, чистота: 75,7 %, вихід: 66,7 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 327,0

E. 4-Гідразиніл-7-метилпіразоло[1,5-a]піридин, 207e

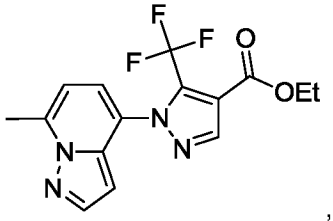


, 207e

4-(2-(Дифенілметилен)гідразиніл)-7-метилпіразоло[1,5-a]піридин (550 мг, 1,28 ммоль,

чистота 75,7 %) розчиняли в діоксані (5 мл) і додавали конц. HCl (12 M, 0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини чорного кольору (350 мг). Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

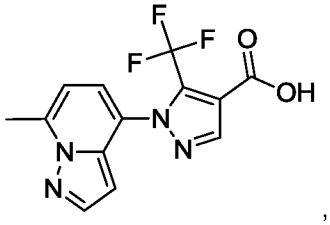
F. Етил 1-(7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 207f



, 207f

4-Гідразиніл-7-метилпіразоло[1,5-a]піридин (350 мг, 1,76 ммоль, сіль HCl) розчиняли в EtOH (10 мл), додавали етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (423,16 мг, 1,76 ммоль) і Et_3N (356,57 мг, 3,52 ммоль) і перемішували при 70 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії чорного кольору. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 85/15). Бажану фракцію збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді олії жовтого кольору (400 мг, чистота: 98,8 %, вихід: 66,3 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 339,2

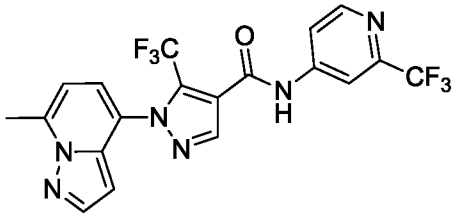
G. 1-(7-Метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 207g



, 207g

Етил 1-(7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (400 мг, 1,18 ммоль) розчиняли в THF/H_2O = 1/1 (10 мл) і LiOH (56,64 мг, 2,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 16 год. Реакційну суміш доводили до pH 5 з використанням HCl (2 N), екстрагували EtOAc (30 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору (350 мг, чистота: 97,2 %, вихід: 92,7 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 311,0

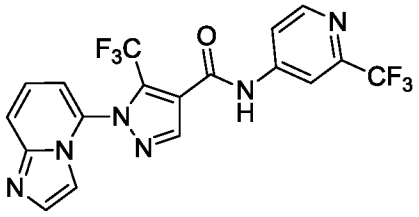
H. 1-(7-Метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, сполука 207



$POCl_3$ (0,07 мл, 0,75 ммоль) по краплях додавали до розчину 1-(7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (120 мг, 0,38 ммоль, чистота 97,2 %), 2-(трифторметил)піридин-4-аміну (60,9 мг, 0,38 ммоль) і піридину (0,15 мл, 1,88 ммоль) у CH_2Cl_2 (6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. До суміші додавали воду (5 мл). Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (15 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, і розчинник концентрували з утворенням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 35 % до 68 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердого продукту білого кольору (61,8 мг, чистота: 98,1 %, вихід: 35,5 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 454,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,78 (с, 3 H) 6,36 (д, J=2,43 Гц, 1 H) 7,02 (д, J=7,94 Гц, 1 H) 7,53 (д, J=7,50 Гц, 1 H) 7,95 (дд, J=5,40, 1,65 Гц, 1 H) 8,15 (д, J=2,21 Гц, 1 H) 8,21 (д, J=1,54 Гц, 1 H) 8,51 (с, 1 H) 8,69 (д, J=5,51 Гц, 1 H) 11,24 (шир. с, 1 H).

Приклад 208

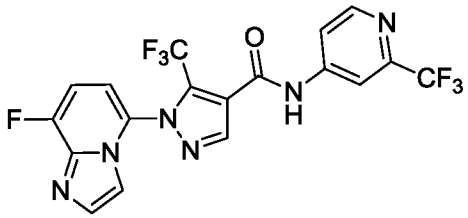
1-(Імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 208



$POCl_3$ (149,87 мг, 0,98 ммоль) додавали до суміші 1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (150 мг, 0,49 ммоль, чистота 96,5 %), 2-(трифторметил)піридин-4-аміну (79,22 мг, 0,49 ммоль) і піридину (193,28 мг, 2,44 ммоль) у CH_2Cl_2 (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 1 год. До суміші додавали насич. розчин K_2CO_3 (5 мл). Суміш екстрагували 5 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4, потім фільтрували. Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Неочищену олію очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 30 % до 55 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксидом амонію). Чисті фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (60,2 мг, чистота: 99,3 %, вихід: 27,8 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 440,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,36 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,39–7,43 (м, 1H), 7,45–7,51 (м, 1H), 7,71 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=1,9, 5,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,5 Гц, 1H), 11,28 (шир. с, 1H).

Приклад 209

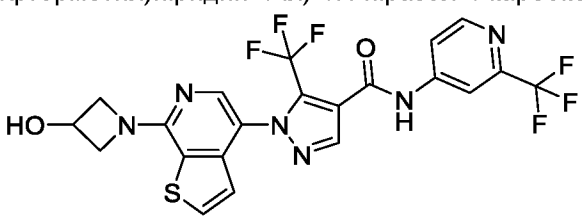
1-(8-Фторімідазоло[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 209



$POCl_3$ (117,12 мг, 0,76 ммоль) додавали по краплях до розчину 1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (120 мг, 0,38 ммоль), 2-(трифторметил)піридин-4-аміну (61,92 мг, 0,38 ммоль) і піридину (151,05 мг, 1,91 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До суміші додавали воду (2,5 мл). Рівень pH доводили до приблизно 7 поступовим додаванням $NaHCO_3$ (водн.). Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Відокремлений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, і розчинник концентрували з утворенням неочищеного продукту, який очищали препаративною високоефективною рідинною хроматографією (від 35 % до 65 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксиду амонію). Чисті фракції збирали, і органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску. Водний шар ліофілізували до сухого залишку з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (110 мг, чистота: 99,0 %, вихід: 62,2 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 458,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,41–7,46 (м, 1H), 7,46–7,49 (м, 1H), 7,51 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,96 (дд, J=1,9, 5,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,71 (д, J=5,5 Гц, 1H), 11,25 (шир. с, 1H).

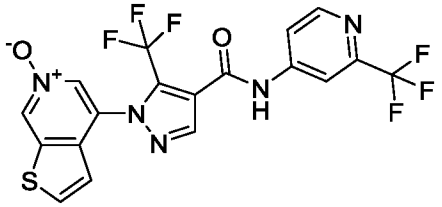
Приклад 210

1-(7-(3-Гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 210



A. 4-(5-(Трифторметил)-4-((2-(трифторметил)піридин-4-іл)карбамоїл)-1H-піразол-1-

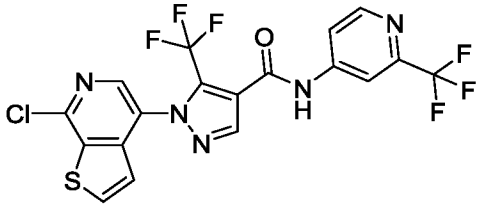
іл)тієно[2,3-c]піридин 6-оксид, 210a



, 210a

До розчину 1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (0,5 г, 1,09 ммоль) у CH_2Cl_2 (10 мл) додавали m-CPBA (0,566 г, 3,28 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C протягом 4 год. Розчин промивали насиченим водним розчином Na_2SO_3 (30 мл), насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (30 мл) і соляним розчином (50 мл). Екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували з отриманням неочищеної олії. Олію очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: петролейний етер/етилацетат від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (0,35 г, 66,7 %).

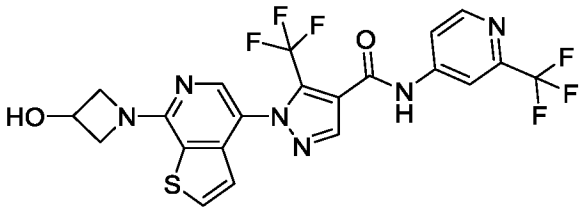
B. 1-(7-Хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, 210b



, 210b

4-(5-(Трифторметил)-4-((2-(трифторметил)піридин-4-іл)карбамоїл)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин 6-оксид (180 мг, 0,38 ммоль) додавали до суміші $POCl_3$ (0,34 мл, 3,75 ммоль) у $CHCl_3$ (10 мл). Суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Суміш охолоджували до кт й додавали до перемішуваного водного розчину (50 мл). Потім суміш підлужнювали з використанням $NaHCO_3$, з подальшою екстракцією CH_2Cl_2 (50 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним Na_2SO_4, потім фільтрували. Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору. Олію коричневого кольору очищали флеш-хроматографією на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 1:0 до петролейного етеру/етилацетату = 1:1). Бажані фракції збирали, і розчинник концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням продукту в вигляді безбарвної олії (0, 15 г, 81,3 %).

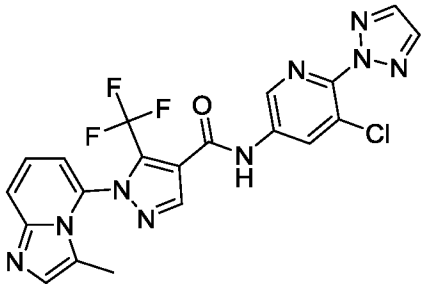
C. 1-(7-(3-Гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 210



Na_2CO_3 (53,88 мг, 0,51 ммоль) додавали до розчину 1-(7-хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміду (100 мг, 0,20 ммоль) й азетидин-3-олу гідрохлориду (33,42 мг, 0,31 ммоль) у DMA (4 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом 16 год. До суміші додавали воду (20 мл) й екстрагували етилацетатом (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 і фільтрували. Фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору, яку очищали препаративною ВЕРХ (від 26 % до 56 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % гідроксиду амонію). Чисті фракції збирали, й органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску та ліофілізували до сухого залишку з утворенням продукту в вигляді твердої речовини коричневого кольору. (76 мг, 70,7 %.) РХМС (IEP) m/z M+1: 528,9. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,07 (2 H, дд, J=9,15, 4,30 Гц), 4,51–4,57 (2 H, м), 4,60–4,67 (1 H, м), 6,89 (1 H, д, J=5,51 Гц), 7,81 (1 H, шир. д, J=3,75 Гц), 8,01 (1 H, с), 8,09 (1 H, д, J=5,29 Гц), 8,14 (1 H, д, J=1,76 Гц), 8,34 (1 H, с), 8,56 (1 H, д, J=5,51 Гц).

Приклад 211

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 211

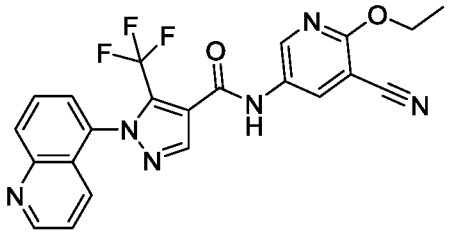


Зазначену в заголовку сполуку отримують згідно з прикладом 205 шляхом заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення й регулювання температур реакції, часу та інших змінних або параметрів. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,346 (шир. с, 1 H), 8,833 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,614–8,684 (м, 2 H), 8,171 (с, 2 H), 7,808–7,888 (м, 1 H), 7,487 (с, 1 H), 7,328–7,392 (м, 2 H), 1,787 (с, 3 H). РХМС (IEP): m/z 487,9 $[M+H]^+$

Після виконання процедур, описаних у прикладах 3 або 4 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 70

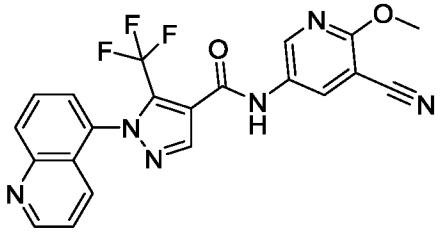
N-(5-ціано-6-етоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 81



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,46 (т, J=7,06 Гц, 2 H), 4,50 (к, J=7,06 Гц, 2 H), 7,48 (дд, J=8,49, 4,30 Гц, 1 H), 7,59–7,66 (м, 2 H), 7,70 (шир. с, 1 H), 7,82–7,87 (м, 1 H), 8,20 (с, 1 H), 8,34–8,38 (м, 1 H), 8,43 (шир. с, 2 H), 9,03 (шир. д, J=2,65 Гц, 1 H). РХМС (IEP): m/z 487,9 $[M+H]^+$

Приклад 71

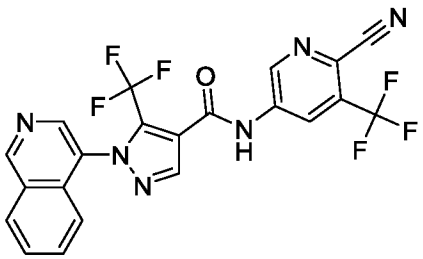
N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 85



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,99 (с, 3 H), 7,55–7,61 (м, 1 H), 7,62–7,68 (м, 1 H), 7,85–7,91 (м, 1 H), 7,92–7,98 (м, 1 H), 8,31 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,46–8,56 (м, 2 H), 8,69 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,03 (дд, J=4,08, 1,65 Гц, 1 H), 10,93 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 439,0 $[M+H]^+$

Приклад 72

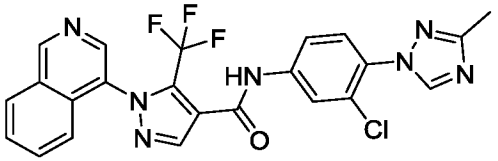
N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 49



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,26 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,83–7,88 (м, 1 H), 7,90–7,96 (м, 1 H), 8,37 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,78 (с, 1 H), 8,80 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 9,25 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 9,60 (с, 1 H), 11,58 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 476,9 $[M+H]^+$

Приклад 73

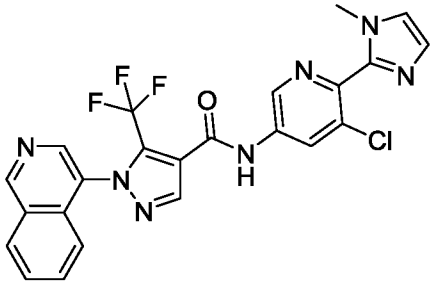
N-(3-хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 55



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 2,41 (с, 3 H), 7,44 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,84–8,01 (м, 3 H), 8,17–8,26 (м, 2 H), 8,36–8,43 (м, 2 H), 8,72 (шир. с, 1 H), 9,49–9,66 (м, 1 H), 9,60 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 498,0 $[M+H]^+$

Приклад 74

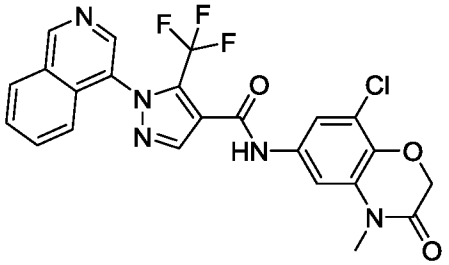
N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 98



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 3,70 (с, 3 H), 7,12 (с, 1 H), 7,27 (с, 1 H), 7,39 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,84–7,89 (м, 1 H), 7,90–7,95 (м, 1 H), 8,34 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 8,60 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,65 (с, 1 H), 8,91 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 9,52 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 497,9 $[M+H]^+$

Приклад 75

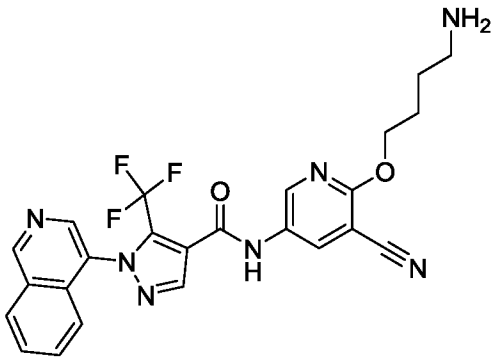
N-(8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 97



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,28 (с, 3 H), 4,77 (с, 2 H), 7,26 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,45 (шир. с, 1 H), 7,64 (с, 1 H), 7,81–7,89 (м, 1 H), 7,89–7,98 (м, 1 H), 8,37 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 8,76 (с, 1 H), 9,60 (с, 1 H), 10,71 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 501,9 $[M+H]^+$

Приклад 76

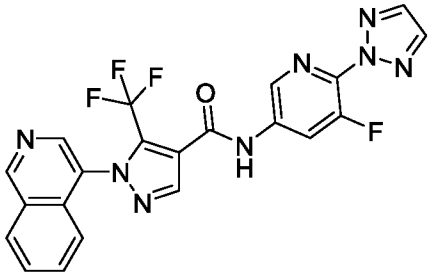
N-(6-(4-амінобутокси)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 84



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,31 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,61 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (шир. д, J=8,2 Гц, 1H), 8,09–7,89 (м, 4H), 7,89–7,82 (м, 1H), 7,28 (шир. д, J=8,2 Гц, 1H), 4,41 (шир. т, J=6,1 Гц, 2H), 2,84 (шир. д, J=6,0 Гц, 2H), 1,87–1,63 (м, 4H). РХМС (IEP): m/z 496,1 $[M+H]^+$

Приклад 77

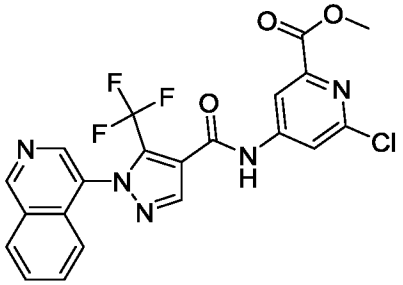
N-(5-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 61



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,28 (шир. д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,84–7,96 (м, 3 H), 8,03 (д, J=3,09 Гц, 1 H), 8,37 (шир. д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,54–8,73 (м, 2 H), 8,78 (с, 1 H), 8,96 (с, 1 H), 9,61 (с, 1 H), 11,41 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 500,9 $[M+H]^+$

Приклад 78

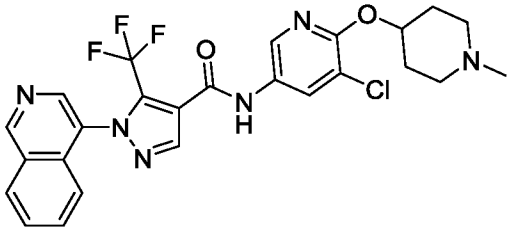
Метил 6-хлор-4-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат, сполука 74



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,89 (с, 3 H), 7,26 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,80–7,88 (м, 1 H, 7,89–7,97 (м, 1 H), 8,11 (с, 1 H), 8,30–8,40 (м, 2 H), 8,61 (с, 1 H), 8,77 (с, 1 H), 9,59 (с, 1 H), 11,33 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 475,9 $[M+H]^+$

Приклад 79

N-(5-хлор-6-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 45

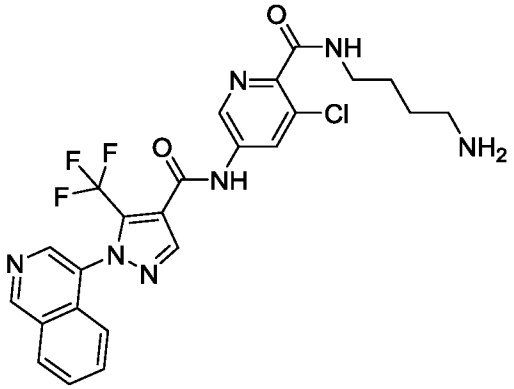


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 1,70–1,81 (м, 2 H), 1,98 (шир. с, 2 H), 2,26 (с, 3 H), 2,33 (шир. с, 2 H), 2,48–2,52 (м, 34 H), 2,67 (шир. с, 2 H), 5,08 (шир. д, J=4,41 Гц, 1 H), 7,27 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,82–7,90 (м, 1 H), 7,90–7,98 (м, 1 H), 8,29 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,35–8,42 (м, 2 H), 8,55 (с,

1 H), 8,76 (с, 1 H), 9,61 (с, 1 H), 10,80 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Приклад 80

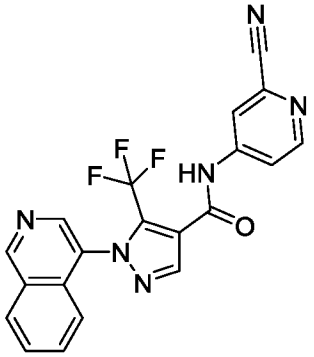
N-(4-амінобутил)-3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід, сполука 72



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 1,57 (шир. с, 4 H), 2,73–2,85 (м, 2 H), 3,19–3,33 (м, 2 H), 7,30 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,84–7,90 (м, 1 H), 7,95 (шир. т, J=7,06 Гц, 3 H), 8,39 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,50 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,68 (шир. т, J=5,84 Гц, 1 H), 8,79 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,95–9,02 (м, 1 H), 8,97 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 9,64 (с, 1 H), 11,53 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 532,0 $[M+H]^+$

Приклад 81

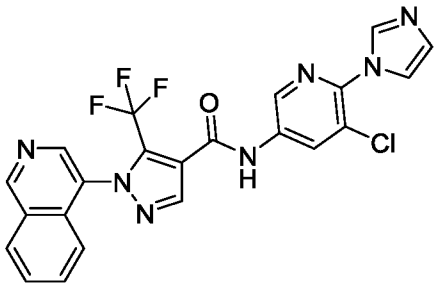
N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 77



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,30 (шир. с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,70 (шир. д, J=5,5 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,39 (шир. д, J=8,3 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02–7,91 (м, 2H), 7,91–7,84 (м, 1H), 7,29 (шир. д, J=8,5 Гц, 1H). РХМС (IEP): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Приклад 82

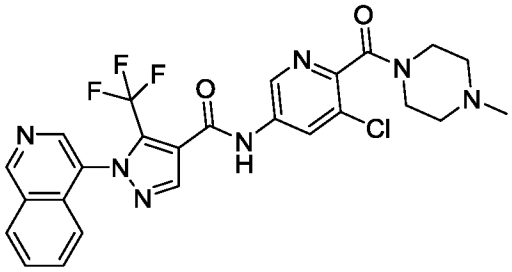
N-(5-хлор-6-(1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 70



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,20 (с, 1 H), 7,34 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 7,63 (с, 1 H), 7,74–7,84 (м, 2 H), 8,14–8,21 (м, 2 H), 8,30 (с, 1 H), 8,55 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,75 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,08 (с, 1 H), 9,46 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 483,9 $[M+H]^+$

Приклад 83

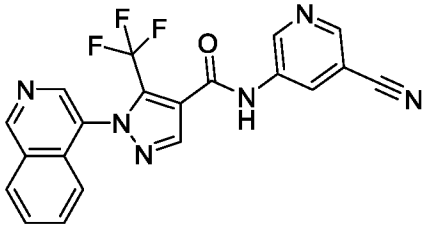
N-(5-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 48



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 2,99 (с, 3 H), 3,15–3,29 (м, 2 H), 3,32–3,44 (м, 2 H), 3,47–3,64 (м, 2 H), 3,66–3,79 (м, 2 H), 7,65 (шир. д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,14 (шир. т, J=7,61 Гц, 1 H), 8,23–8,32 (м, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 8,56 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,67 (шир. д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,90 (с, 1 H), 9,05 (шир. с, 1 H), 9,99 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 543,9 $[M+H]^+$

Приклад 84

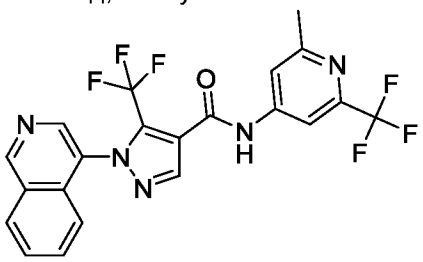
N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 82



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,44 (шир. с, 1H), 9,66 (шир. с, 1H), 9,18 (шир. с, 1H), 8,80 (шир. д, J=16,3 Гц, 2H), 8,70 (шир. д, J=17,0 Гц, 2H), 8,40 (шир. д, J=7,7 Гц, 1H), 8,02–7,79 (м, 2H), 7,30 (шир. д, J=7,9 Гц, 1H). РХМС (IEP): m/z 409,1 $[M+H]^+$

Приклад 85

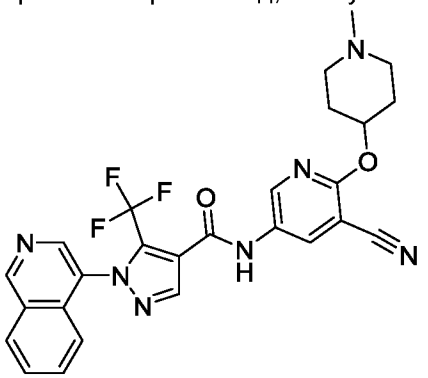
1-(Ізохінолін-4-іл)-N-(2-метил-6-(трифторметил)піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 73



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 2,60 (с, 3 H), 7,38 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,81–7,96 (м, 3 H), 8,04 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 8,33 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 9,51 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Приклад 86

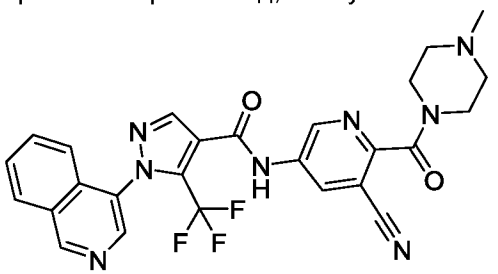
N-(5-ціано-6-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 80



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 1,26 (шир. с, 1H), 10,82 (шир. с, 1H), 9,62 (шир. с, 1H), 8,89–8,51 (м, 4H), 8,38 (шир. с, 1H), 8,04–7,73 (м, 2H), 7,28 (шир. с, 1H), 5,45–5,09 (м, 1H), 3,50–3,31 (м, 2H), 3,21–2,97 (м, 2H), 2,75 (шир. д, J=12,3 Гц, 3H), 2,35–2,11 (м, 3H), 2,01 (шир. с, 1H). РХМС (IEP): m/z 522,0 $[M+H]^+$

Приклад 87

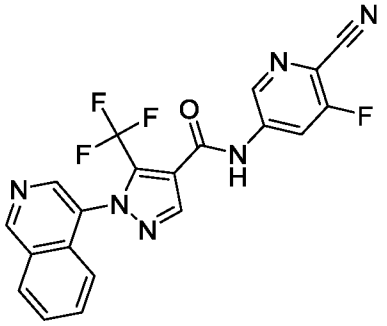
N-(5-ціано-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 96



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 2,99 (с, 3 H), 3,18–3,28 (м, 1 H), 3,31–3,35 (м, 1 H), 3,35–3,79 (м, 5 H), 4,18 (шир. с, 1 H), 7,40 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,83–7,97 (м, 2 H), 8,35 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,46 (с, 1 H), 8,64–8,74 (м, 1 H), 8,78 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,14 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,58 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 535,0 $[M+H]^+$

Приклад 88

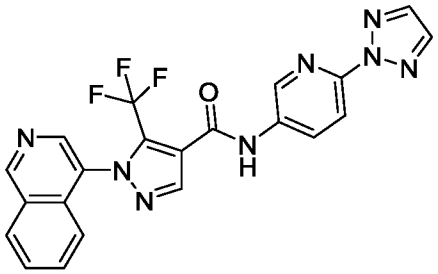
N-(6-ціано-5-фторпіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 41



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 7,56–7,64 (м, 1 H), 8,03–8,13 (м, 1 H), 8,16–8,25 (м, 1 H), 8,50–8,57 (м, 2 H), 8,57–8,63 (м, 1 H), 8,75–8,82 (м, 1 H), 8,94–8,98 (м, 1 H), 9,89 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 427,0 $[M+H]^+$

Приклад 89

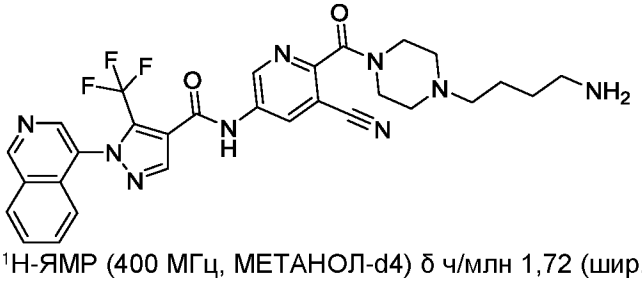
N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 71



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,34 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,74–7,84 (м, 2 H), 7,92 (с, 2 H), 8,10–8,19 (м, 3 H), 8,27 (с, 1 H), 8,57–8,62 (м, 2 H), 8,64 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,45 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 451,0 $[M+H]^+$

Приклад 90

N-(6-(4-(4-амінобутил)піперазин-1-карбоніл)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 101

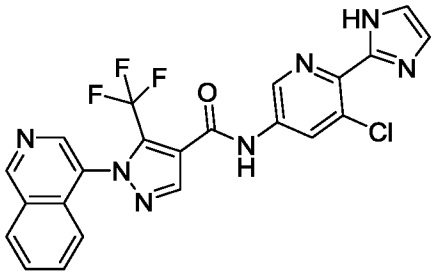


^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 1,72 (шир. с, 4 H), 2,64–2,87 (м, 4 H), 2,98 (шир. с, 2 H), 3,49–3,70 (м, 1 H), 3,58 (шир. с, 1 H), 3,76–4,09 (м, 1 H), 3,92 (шир. с, 1 H), 4,66 (шир. с, 2 H),

7,39 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,83–7,96 (м, 2 H), 8,34 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,78 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 9,12 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 9,52 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 592,0 $[M+H]^+$

Приклад 91

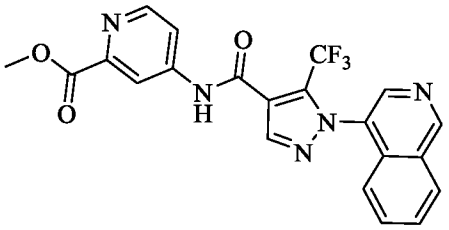
N-(5-хлор-6-(1H-імідазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 104



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,07–7,33 (м, 2 H) 7,75–7,96 (м, 3 H), 8,37 (шир. д, J=7,94 Гц, 2 H), 8,71 (шир. д, J=1,76 Гц, 2 H), 8,79 (д, J=11,47 Гц, 1 H), 9,20 (шир. д, J=1,76 Гц, 1 H), 9,61 (с, 1 H), 11,77 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 477,0 $[M+H]^+$

Приклад 92

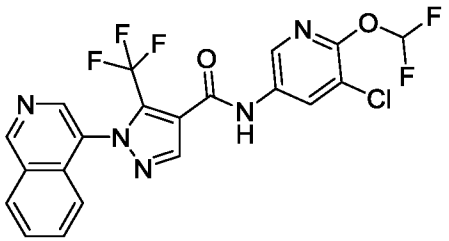
Метил 4-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколін, сполука 75



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 4,15 (с, 3 H) 7,64 (д, J=8,38 Гц, 1 H) 8,08–8,16 (м, 1 H) 8,22–8,29 (м, 1 H) 8,58–8,69 (м, 3 H) 8,80 (д, J=6,61 Гц, 1 H) 8,90–8,97 (м, 1 H) 9,03 (шир. с, 1 H) 9,96 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 442,0 $[M+H]^+$

Приклад 106

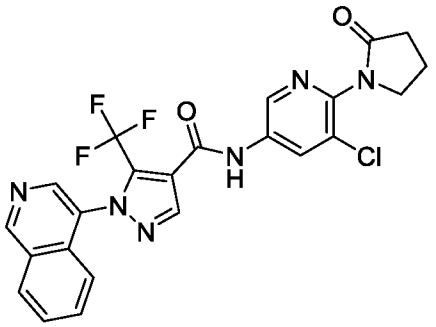
N-(5-хлор-6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 106



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,32 (шир. д, J=7,94 Гц, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,71–7,90 (м, 4 H), 8,14–8,19 (м, 2 H), 8,21 (с, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 9,44 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 483,8 $[M+H]^+$

Приклад 107

N-(5-хлор-6-(2-оксопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 107

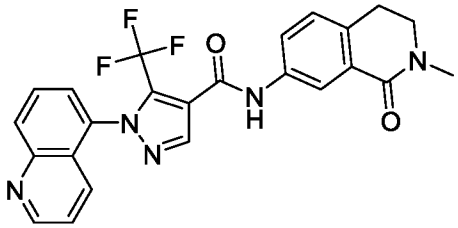


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,09–2,21 (м, 2 H), 2,46 (шир. с, 2 H), 3,81 (с, 2 H), 7,27 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,81–7,89 (м, 1 H), 7,90–7,97 (м, 1 H), 8,31–8,40 (м, 1 H), 8,41–8,47 (м, 1 H), 8,56–8,61 (м, 1 H), 8,70–8,82 (м, 2 H), 9,56–9,66 (м, 1 H), 11,06–11,12 (м, 1 H). РХМС (IEP): m/z

501,0 [M+H]+

Приклад 212

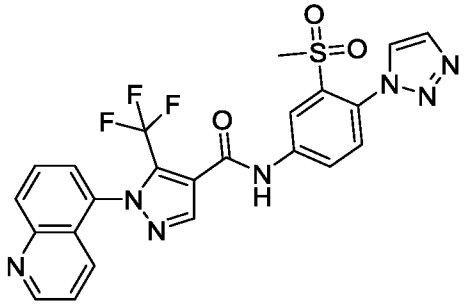
N-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 212



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,96 (шир. т, J=6,62 Гц, 2 H), 3,04 (с, 3 H) 3,53–3,56 (м, 2 H), 7,30 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,75 (д, J=3,09 Гц, 2 H), 7,89 (дд, J=8,16, 1,98 Гц, 1 H), 7,94–7,98 (м, 1 H), 7,99–8,05 (м, 1 H), 8,23 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,37 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,54 (с, 1 H), 9,12 (т, J=2,87 Гц, 1 H), 10,71 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 466,0

Приклад 213

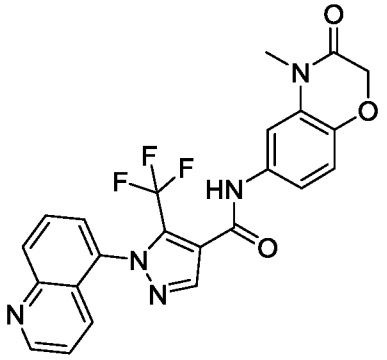
N-(3-(метилсульфоніл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 213



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 3,24 (с, 3 H), 7,69 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,95 (с, 1 H), 8,15–8,23 (м, 2 H), 8,32–8,38 (м, 3 H), 8,48 (с, 1 H), 8,53 (д, J=8,82 Гц, 1 H), 8,61 (д, J=8,82 Гц, 1 H), 8,66 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,38 (д, J=4,41 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 528,2

Приклад 214

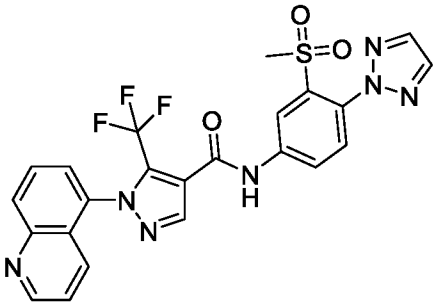
N-(4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 214



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,66 (1 H, с), 9,06–9,18 (1 H, м), 8,51 (1 H, с), 8,38 (1 H, д, J=8,38 Гц), 8,00–8,07 (1 H, м), 7,91–7,99 (1 H, м), 7,73–7,81 (2 H, м), 7,60 (1 H, д, J=2,21 Гц), 7,37 (1 H, дд, J=8,60, 2,21 Гц), 7,00 (1 H, д, J=8,60 Гц), 4,63 (2 H, с) 3,26 (3 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 468,0

Приклад 215

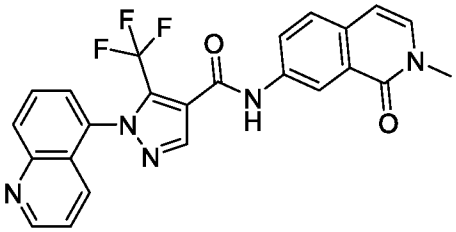
N-(3-(метилсульфоніл)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 215



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 3,53 (с, 3 Н), 7,77 (д, J=8,60 Гц, 1 Н), 8,00 (с, 2 Н), 8,10 (дд, J=8,60, 5,07 Гц, 1 Н), 8,16 (д, J=7,50 Гц, 1 Н), 8,27–8,34 (м, 2 Н), 8,44–8,53 (м, 3 Н), 8,64 (д, J=1,98 Гц, 1 Н), 9,33 (д, J=3,97 Гц, 1 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 528,1

Приклад 216

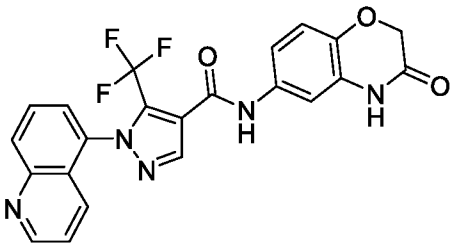
N-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-7-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 216



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,51 (с, 3 Н), 3,99 (шир. с, 18 Н), 6,59 (д, J=7,06 Гц, 1 Н), 7,41 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 7,64–7,74 (м, 3 Н), 7,90–8,03 (м, 2 Н), 8,07 (шир. д, J=7,72 Гц, 1 Н), 8,34 (шир. д, J=8,38 Гц, 1 Н), 8,56 (с, 1 Н), 8,63 (с, 1 Н), 9,08 (шир. с, 1 Н), 10,86 (с, 1 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 464,0

Приклад 217

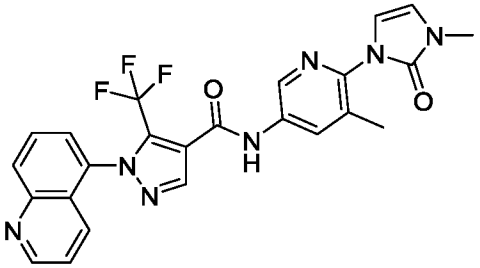
N-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 217



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,78 (с, 1Н), 10,56 (с, 1Н), 9,08–9,01 (м, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,99–7,93 (м, 1Н), 7,90–7,86 (м, 1Н), 7,69–7,64 (м, 1Н), 7,63–7,59 (м, 1Н), 7,51 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=2,2, 8,8 Гц, 1Н), 6,94 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 4,53 (с, 2Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 453,9

Приклад 218

N-(5-метил-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 218

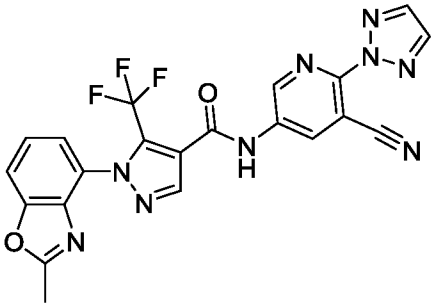


^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 2,34 (с, 3 Н), 3,36 (с, 3 Н), 6,69 (д, J=3,01 Гц, 1 Н), 6,74 (д, J=2,76 Гц, 1 Н), 7,66 (дд, J=8,53, 4,27 Гц, 1 Н), 7,78 (д, J=8,03 Гц, 1 Н), 7,85 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 7,96–8,02 (м, 1 Н), 8,29 (д, J=2,01 Гц, 1 Н), 8,32–8,39 (м, 2 Н), 8,72 (д, J=2,51 Гц, 1 Н), 9,03 (дд, J=4,27, 1,51 Гц, 1 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 494,0

Приклад 219

N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-іл)-5-

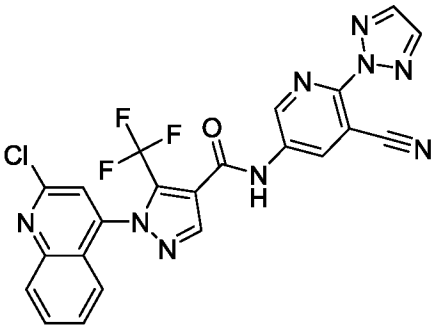
(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 219



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 9,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,89 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,01–7,93 (м, 1H), 7,64–7,53 (м, 2H), 2,65 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 479,9

Приклад 220

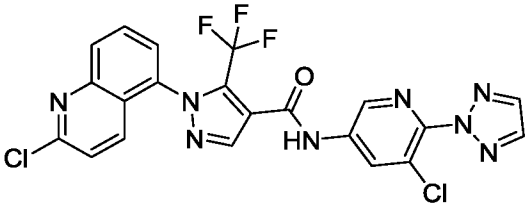
1-(2-Хлорхінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 220



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,54 (с, 1 H), 9,08 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,85 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 8,25–8,36 (м, 4 H), 8,05–8,13 (м, 1 H), 8,01 (т, J=7,17 Гц, 1 H), 7,87–7,93 (м, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 509,9

Приклад 221

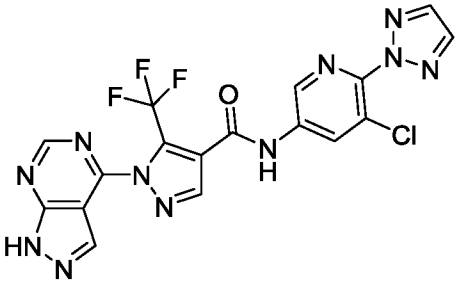
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-хлорхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 221



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 7,60–7,64 (м, 1 H), 7,73 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,83 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,96–8,01 (м, 1 H), 8,04 (с, 2 H), 8,23 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 8,72 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,79 (д, J=2,21 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 518,9

Приклад 222

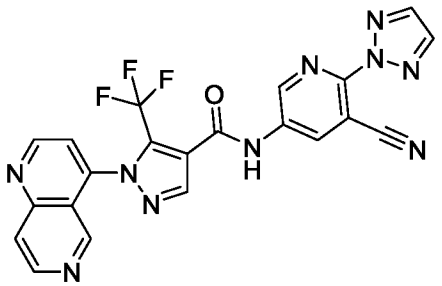
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 222



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 8,98 (с, 1 H), 8,78 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,60 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 8,16 (с, 2 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 475,9

Приклад 223

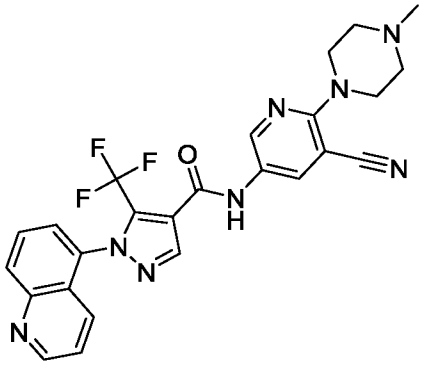
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,6-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 223



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,48 (с, 1 Н), 9,39–9,43 (м, 1 Н), 9,10–9,15 (м, 1 Н), 8,89–8,95 (м, 3 Н), 8,71–8,76 (м, 1 Н), 8,31 (с, 2 Н), 8,14–8,20 (м, 1 Н), 8,03–8,10 (м, 1 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 476,9

Приклад 224

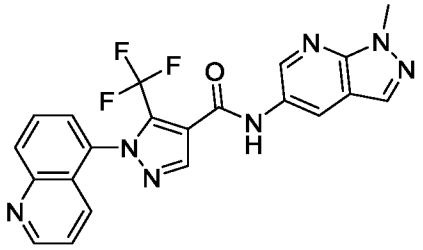
N-(5-ціано-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 224



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,08–11,18 (м, 1 Н), 10,83–10,99 (м, 1 Н), 9,05 (шир. с, 1 Н), 8,73–8,82 (м, 1 Н), 8,56–8,64 (м, 1 Н), 8,44–8,55 (м, 1 Н), 8,27–8,38 (м, 1 Н), 7,94–8,02 (м, 1 Н), 7,88–7,93 (м, 1 Н), 7,59–7,71 (м, 2 Н), 4,07–4,21 (м, 2 Н), 3,52–3,64 (м, 4 Н), 3,16 (шир. д, J=9,92 Гц, 2 Н), 2,75–2,87 (м, 3 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 507,0

Приклад 225

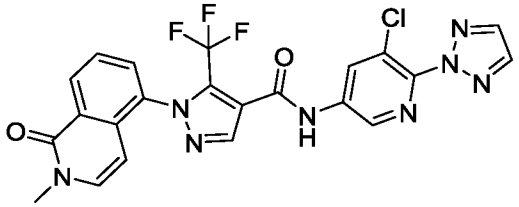
N-(1-метил-1Н-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 225



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,09 (с, 1Н), 9,21 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,71–8,62 (м, 2Н), 8,47 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,11 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 8,06–8,02 (м, 1Н), 7,99 (шир. д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,87 (дд, J=4,5, 8,5 Гц, 1Н), 4,04 (с, 3Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 438,0

Приклад 226

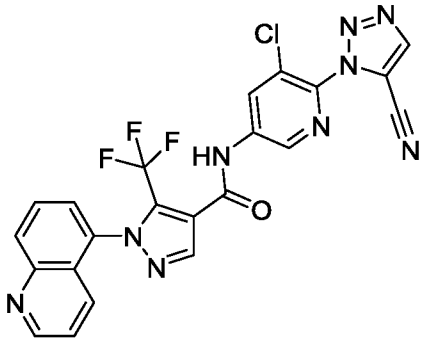
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 226



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,24 (1 Н, с), 8,82 (1 Н, д, J=2,21 Гц), 8,64 (1 Н, д, J=2,20 Гц), 8,53 (1 Н, с), 8,45 (1 Н, д, J=8,16 Гц), 8,16 (2 Н, с), 7,93 (1 Н, д, J=7,06 Гц), 7,66 (1 Н, т, J=7,94 Гц), 7,56 (1 Н, д, J=7,50 Гц), 5,71 (1 Н, д, J=7,72 Гц), 3,50 (3 Н, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 514,9

Приклад 227

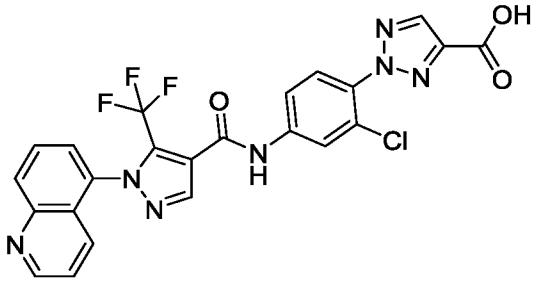
N-(5-хлор-6-(5-ціано-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 227



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 7,97 (дд, J=8,60, 5,07 Гц, 1 H), 8,06 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 8,18–8,23 (м, 1 H), 8,28 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,42–8,47 (м, 2 H), 8,77 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,85 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 9,21 (с, 1 H), 9,23 (дд, J=4,85, 1,32 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 509,9

Приклад 228

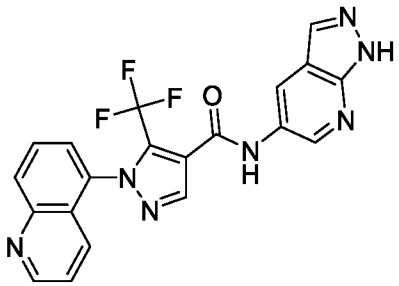
2-(2-Хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота, сполука 228



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,27 (с, 1 H), 9,12 (с, 1 H), 9,03 (шир. д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,30 (шир. д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,25 (с, 1 H), 7,86–7,97 (м, 3 H), 7,74 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,58–7,68 (м, 2 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 527,8

Приклад 229

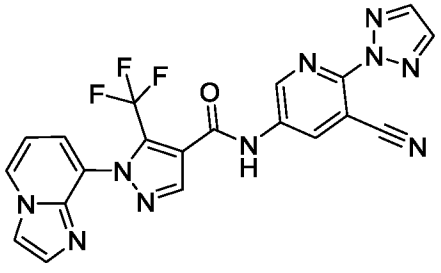
N-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 229



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,99 (с, 1H), 9,13 (шир. д, J=2,9 Гц, 1H), 8,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07–8,00 (м, 1H), 7,99–7,94 (м, 1H), 7,85–7,70 (м, 2H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 424,0

Приклад 230

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 230

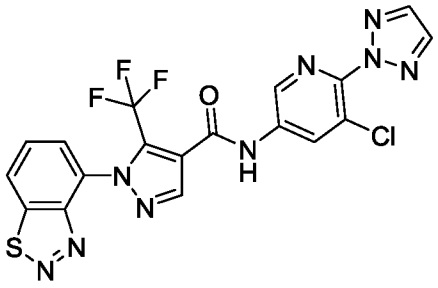


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,35 (шир. т, J=7,06 Гц, 1 H), 7,90–7,95 (м, 2 H), 8,32 (с,

2 H), 8,34 (с, 1 H), 8,70 (с, 1 H), 8,94 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,97 (д, J=6,84 Гц, 1 H), 9,18 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 11,49 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 465,0

Приклад 231

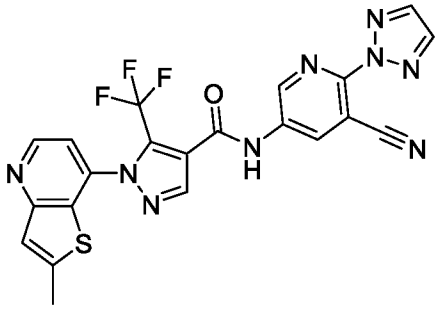
1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 231



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,32 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,73–8,64 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,17 (с, 2H), 8,11–7,95 (м, 2H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 491,9

Приклад 232

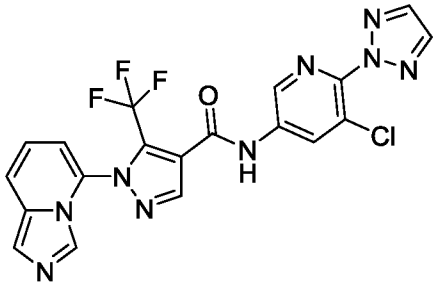
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилтієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 232



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,66 (с, 3 H), 7,49 (с, 1 H), 7,59 (д, J=4,85 Гц, 1 H), 8,31 (с, 2 H), 8,67 (с, 1 H), 8,84 (д, J=5,07 Гц, 1 H), 8,88 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,11 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 11,54 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 495,9

Приклад 233

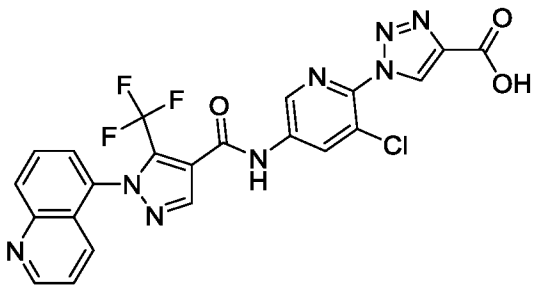
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 233



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,19 (дд, J=9,15, 6,95 Гц, 1 H), 7,42 (д, J=6,84 Гц, 1 H), 7,96–8,04 (м, 2 H), 8,20 (с, 2 H), 8,57 (с, 1 H), 8,73 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,84 (с, 1 H), 8,95 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,60 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 473,9

Приклад 234

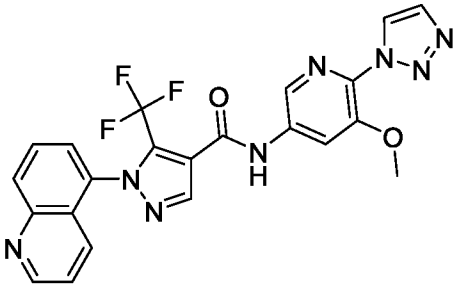
1-(3-Хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота, сполука 234



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 8,09 (дд, J=8,53, 5,02 Гц, 1 H), 8,15 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 8,29 (т, J=8,16 Гц, 1 H), 8,44–8,53 (м, 3 H), 8,78 (д, J=2,26 Гц, 1 H), 8,88 (д, J=2,26 Гц, 1 H), 8,99 (с, 1 H), 9,32 (шир. д, J=5,02 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 528,8

Приклад 235

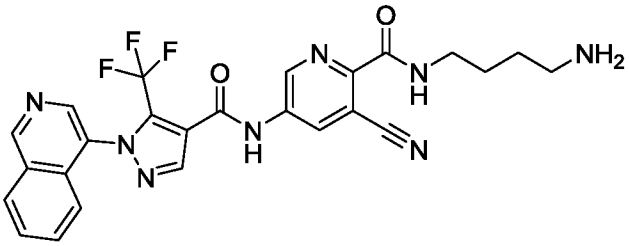
N-(5-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 235



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,22 (с, 1 H), 9,02–9,11 (м, 1 H), 8,60–8,66 (м, 1 H), 8,53–8,57 (м, 1 H), 8,48–8,52 (м, 1 H), 8,32–8,37 (м, 1 H), 8,25–8,29 (м, 1 H), 7,90–8,02 (м, 3 H), 7,62–7,73 (м, 2 H), 3,85–3,92 (м, 3 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 480,9

Приклад 236

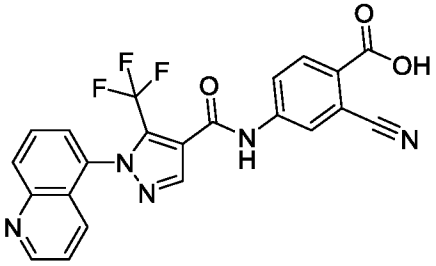
N-(4-амінобутил)-3-ціано-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід, сполука 236



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 1,65–1,87 (м, 3 H), 1,69–1,82 (м, 1 H), 3,00 (шир. с, 2 H), 3,42–3,57 (м, 1 H), 3,48 (шир. с, 1 H), 7,57 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,06 (т, J=7,39 Гц, 1 H), 8,13–8,21 (м, 1 H), 8,47–8,53 (м, 1 H), 8,57 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,74 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,93 (с, 1 H), 9,20 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,85 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 523,0

Приклад 237

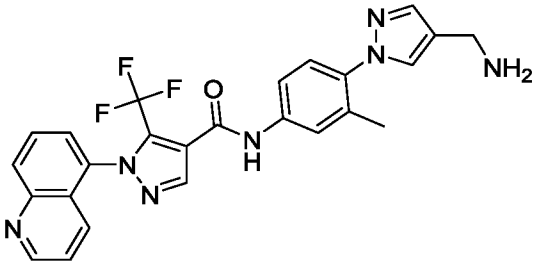
2-Ціано-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)бензойна кислота, сполука 237



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,55–7,60 (м, 1 H), 7,62–7,67 (м, 1 H), 7,86–7,90 (м, 1 H), 7,91–7,97 (м, 1 H), 7,99–8,04 (м, 1 H), 8,06–8,11 (м, 1 H), 8,23 (с, 1 H), 8,30 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 9,03 (дд, J=4,08, 1,65 Гц, 1 H), 11,08 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 451,9

Приклад 238

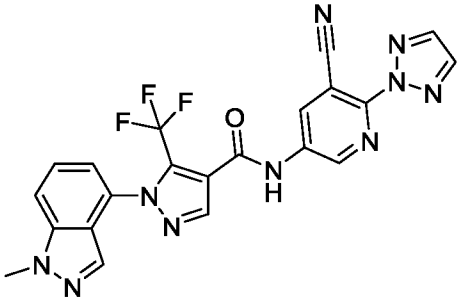
N-(4-(4-(амінометил)-1H-піразол-1-іл)-3-метилфеніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 238



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,23 (с, 3 Н), 3,99 (шир. д, J=5,51 Гц, 2 Н), 7,33 (д, J=8,60 Гц, 1 Н), 7,76 (шир. д, J=8,60 Гц, 1 Н), 7,78–7,87 (м, 4 Н), 7,98–8,02 (м, 1 Н), 8,04–8,09 (м, 1 Н), 8,12 (с, 1 Н), 8,36 (шир. с, 2 Н), 8,43 (д, J=8,60 Гц, 1 Н), 8,60 (с, 1 Н), 9,16 (д, J=2,65 Гц, 1 Н), 10,89 (с, 1 Н). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 492,0

Приклад 239

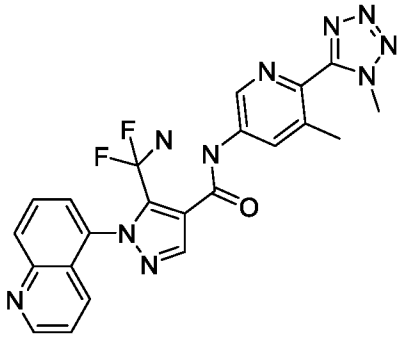
N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1Н-індазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 239



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,14 (с, 3 Н), 7,33 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 7,58 (т, J=7,83 Гц, 1 Н), 7,84 (с, 1 Н), 7,93 (д, J=8,60 Гц, 1 Н), 8,30 (с, 2 Н), 8,53 (с, 1 Н), 8,86 (д, J=2,21 Гц, 1 Н), 9,08 (д, J=2,43 Гц, 1 Н), 11,36 (с, 1 Н). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 479,0

Приклад 240

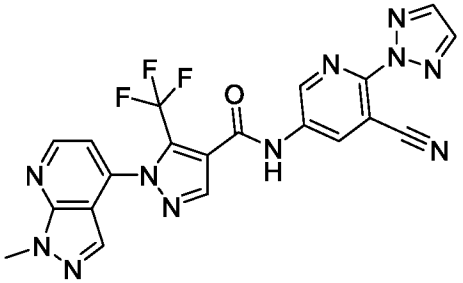
5-Фторкарбоніл-N-(5-метил-6-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 240



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,37 (1 Н, с), 9,00–9,08 (2 Н, м), 8,68 (1 Н, с), 8,37 (1 Н, с), 8,31 (1 Н, д, J=8,38 Гц), 7,92–8,00 (1 Н, м), 7,85–7,92 (1 Н, м), 7,60–7,70 (2 Н, м), 4,19 (3 Н, с), 2,52 (3 Н, с). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 480,0

Приклад 241

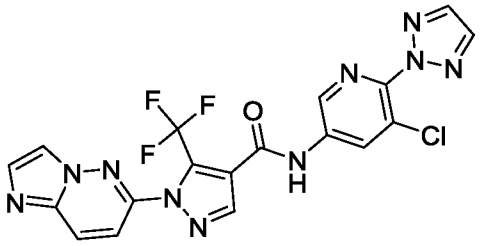
N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1Н-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 241



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,17 (с, 3 Н), 7,49 (д, J=5,07 Гц, 1 Н), 8,12 (с, 1 Н), 8,32 (с, 2 Н), 8,65 (с, 1 Н), 8,83 (д, J=4,85 Гц, 1 Н), 8,87 (д, J=1,98 Гц, 1 Н), 9,10 (д, J=2,21 Гц, 1 Н), 11,44 (с, 1 Н). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 479,9

Приклад 242

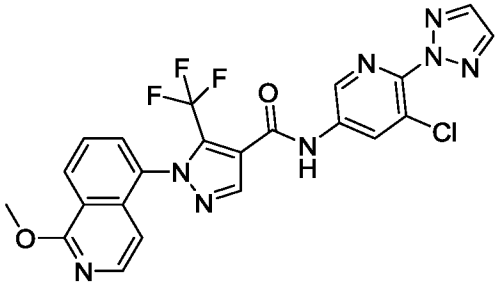
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 242



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,85 (д, J=9,70 Гц, 1 H), 8,12 (с, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,54–8,60 (м, 2 H), 8,63–8,72 (м, 2 H), 8,89 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,55 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 474,9

Приклад 243

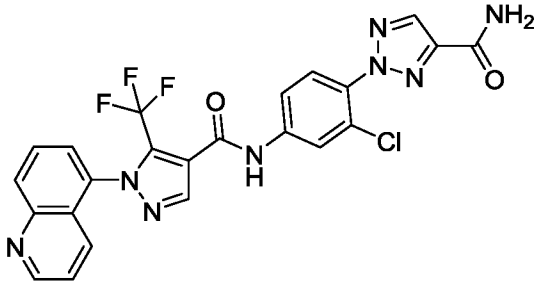
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 243



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,10 (с, 3 H), 6,56 (д, J=6,17 Гц, 1 H), 7,78–7,85 (м, 1 H), 8,06 (д, J=6,39 Гц, 1 H), 8,10 (д, J=5,95 Гц, 1 H), 8,18 (с, 2 H), 8,45 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,66 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,83 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,25 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 514,9

Приклад 244

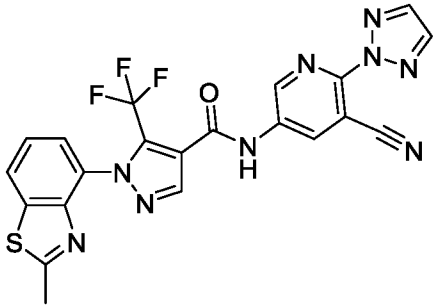
2-(2-Хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід, сполука 244



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,14 (с, 1 H), 9,00–9,08 (м, 1 H), 8,95 (с, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 8,31 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,21 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,04 (с, 1 H), 7,93–7,99 (м, 1 H), 7,85–7,92 (м, 2 H), 7,74 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,59–7,69 (м, 2 H), 7,59–7,69 (м, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 526,9

Приклад 245

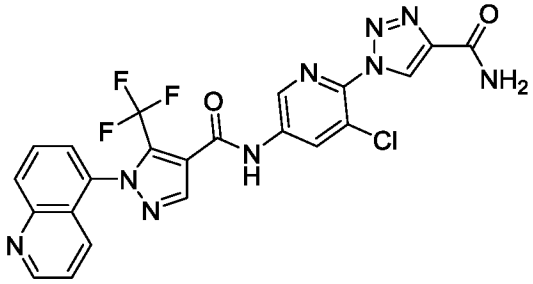
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]тіазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 245



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,35 (с, 1H), 9,10 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,32 (шир. с, 1H), 8,30 (с, 2H), 7,70 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,63–7,51 (м, 1H), 2,77 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 496,0

Приклад 246

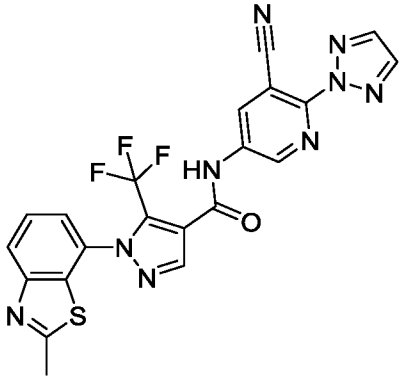
1-(3-Хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід, сполука 246



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 7,65 (дд, J=8,49, 4,30 Гц, 1 H), 7,76 (д, J=8,82 Гц, 1 H), 7,84 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,95–8,01 (м, 1 H), 8,34 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,41 (с, 1 H), 8,77 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,84–8,87 (м, 1 H), 9,01 (дд, J=4,19, 1,54 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 527,9

Приклад 247

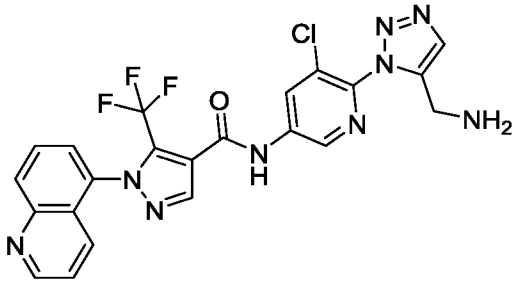
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 247



ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,81 (с, 3 H), 7,59–7,73 (м, 2 H), 8,14 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 8,29 (с, 2 H), 8,53 (с, 1 H), 8,83 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,06 (шир. с, 1 H), 11,37 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 495,9

Приклад 248

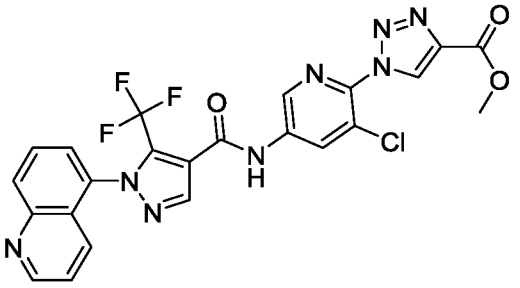
N-(6-(5-(амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 248



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 4,05 (с, 2 H), 4,60 (шир. с, 2 H), 7,61–7,68 (м, 1 H), 7,75 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 7,83 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,94–8,01 (м, 1 H), 8,31–8,35 (м, 2 H), 8,39 (с, 1 H), 8,73 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,83 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,00 (д, J=4,41 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 513,9

Приклад 249

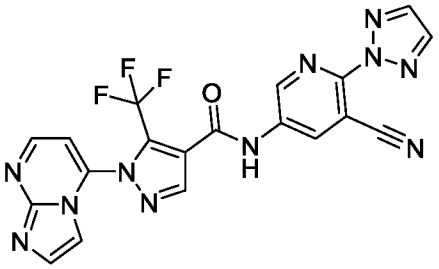
Метил 1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, сполука 249



[1]H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 4,03 (с, 3 H), 7,48–7,53 (м, 1 H), 7,61–7,68 (м, 2 H), 7,87 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 8,05 (с, 1 H), 8,28 (с, 1 H), 8,38 (д, J=9,26 Гц, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,67 (с, 1 H), 8,80 (с, 1 H), 9,05 (д, J=3,97 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 542,9

Приклад 250

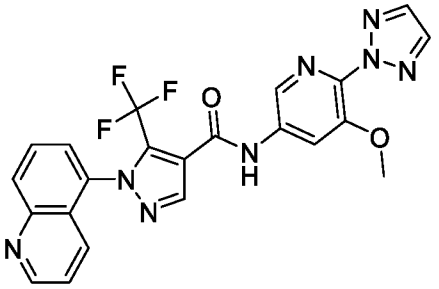
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піримідин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 250



[1]H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 9,28 (д, J=4,63 Гц, 1 H), 9,02–9,21 (м, 1 H), 8,89–8,93 (м, 1 H), 8,65–8,71 (м, 1 H), 8,32–8,39 (м, 1 H), 8,11–8,25 (м, 3 H), 7,96–8,03 (м, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 465,9

Приклад 251

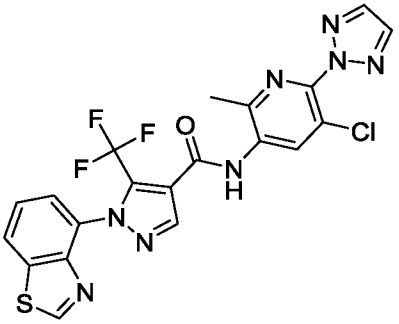
N-(5-метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 251



[1]H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,25 (с, 1 H), 9,05–9,12 (м, 1 H), 8,63–8,68 (м, 1 H), 8,50–8,57 (м, 1 H), 8,31–8,38 (м, 1 H), 8,21–8,30 (м, 1 H), 8,03–8,10 (м, 1 H), 7,92–8,02 (м, 2 H), 7,65–7,75 (м, 1 H), 3,80–3,87 (м, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 481,0

Приклад 252

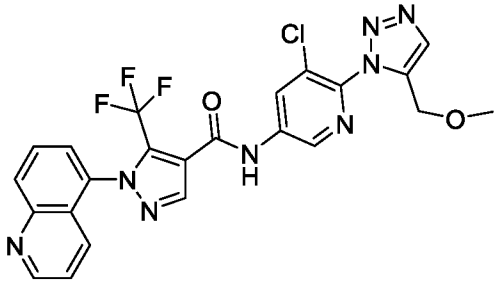
1-(Бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 252



[1]H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,64 (1 H, с), 9,49 (1 H, с), 8,53 (1 H, с), 8,48 (1 H, дд, J=8,28, 1,00 Гц), 8,45 (1 H, с), 8,20 (2 H, с), 7,79–7,83 (1 H, м), 7,69–7,75 (1 H, м), 2,57 (3 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 504,9

Приклад 253

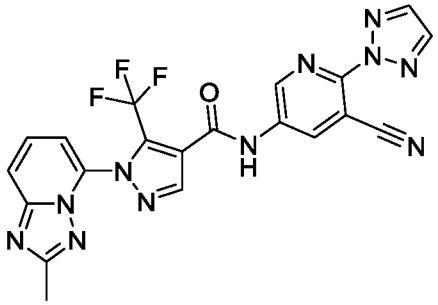
N-(5-хлор-6-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 253



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 3,44 (с, 3 H), 4,66 (с, 2 H), 7,64 (дд, J=8,60, 4,19 Гц, 1 H), 7,75 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,83 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,97 (дд, J=8,60, 7,28 Гц, 1 H), 8,33 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,40 (с, 1 H) 8,44 (с, 1 H), 8,74 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,83 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,00 (дд, J=4,30, 1,65 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 529,0

Приклад 254

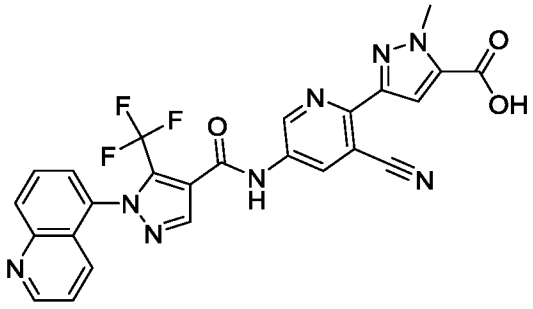
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 254



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,39 (с, 1H), 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,04 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,4, 8,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,34 (с, 131H), 2,44 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 480,0

Приклад 255

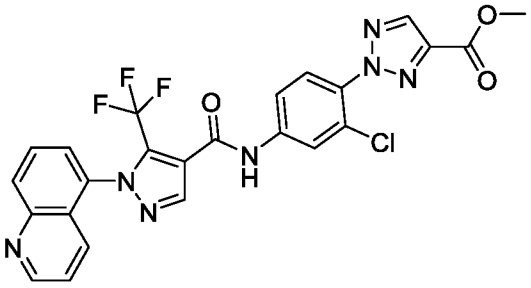
3-(3-Ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбонова кислота, сполука 255



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 9,08 (1 H, д, J=2,20 Гц), 9,00 (1 H, шир. д, J=3,75 Гц), 8,71 (1 H, д, J=1,98 Гц), 8,38 (1 H, с), 8,33 (1 H, д, J=8,38 Гц), 7,96 (1 H, т, J=8,05 Гц), 7,83 (1 H, д, J=7,72 Гц), 7,71–7,78 (1 H, м), 7,64 (1 H, дд, J=8,38, 4,19 Гц), 7,51 (1 H, с) 4,27 (3 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 533,0

Приклад 256

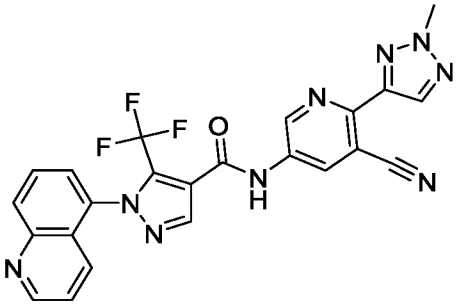
Метил 2-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат, сполука 256



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,11 (с, 1 H), 9,27 (с, 1 H), 9,04 (дд, J=4,08, 1,65 Гц, 1 H), 8,57 (с, 1 H), 8,31 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,21 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 7,93–7,98 (м, 1 H), 7,84–7,92 (м, 2 H), 7,76 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,64–7,68 (м, 1 H), 7,58–7,63 (м, 1 H), 3,86 (с, 3 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 541,9

Приклад 257

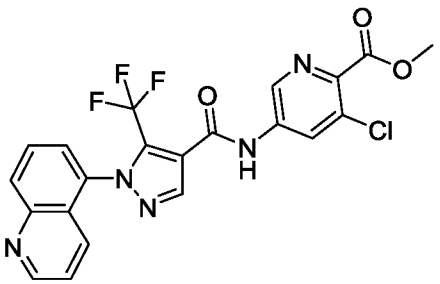
N-(5-ціано-6-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 257



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,29–11,48 (1 H, м), 9,20 (1 H, д, J=2,51 Гц), 9,01–9,09 (1 H, м), 8,78 (1 H, д, J=2,26 Гц), 8,65 (1 H, с), 8,27–8,37 (2 H, м), 7,96–8,03 (1 H, м), 7,89–7,95 (1 H, м), 7,66–7,73 (1 H, м), 7,59–7,65 (1 H, м), 4,29 (3 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 489,9

Приклад 258

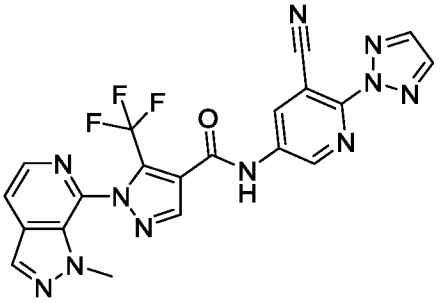
Метил 3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат, сполука 258



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,88 (с, 3 H), 7,57–7,60 (м, 1 H), 7,63–7,67 (м, 1 H), 7,89–7,98 (м, 2 H), 8,31 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,50 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 8,85 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,04 (дд, J=4,19, 1,76 Гц, 1 H), 11,19 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 475,9

Приклад 259

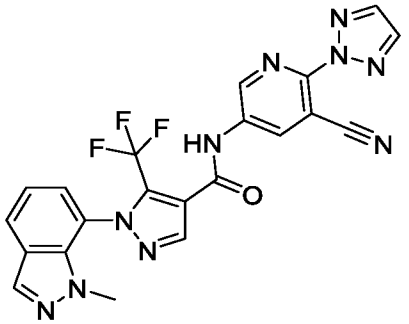
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 259



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,68 (с, 3 H), 8,11 (д, J=5,51 Гц, 1 H), 8,24–8,32 (м, 3 H) 8,46 (с, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,86 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,08 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 11,39 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 479,9

Приклад 260

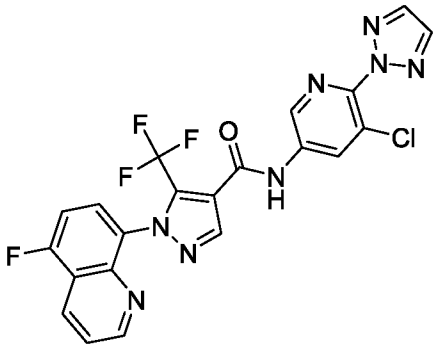
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 260



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,41 (шир. с, 1H), 9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,36–8,20 (м, 3H), 8,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,43 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 479,0

Приклад 261

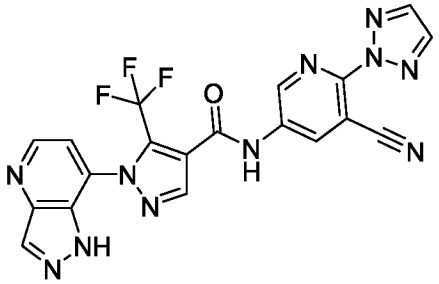
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(5-фторхінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 261



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 8,92 (дд, J=4,30, 1,65 Гц, 1 H), 8,80 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,71 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,64 (дд, J=8,60, 1,54 Гц, 1 H), 8,36 (с, 1 H) 8,02 (с, 2 H), 7,98 (дд, J=8,38, 5,29 Гц, 1 H), 7,67–7,74 (м, 1 H), 7,47–7,57 (м, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 502,9

Приклад 262

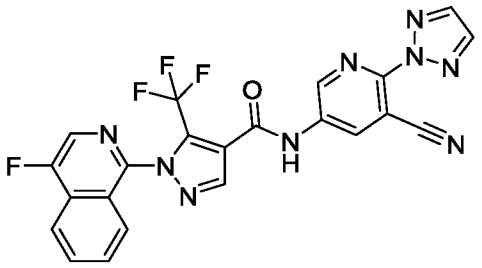
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-піразоло[4,3-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 262



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,40 (1 H, с), 9,12 (1 H, д, J=2,65 Гц), 8,88 (1 H, д, J=2,43 Гц), 8,69–8,77 (1 H, м), 8,66 (1 H, с), 8,56 (1 H, с), 8,30 (2 H, с), 7,62 (1 H, д, J=4,63 Гц). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 466,0

Приклад 263

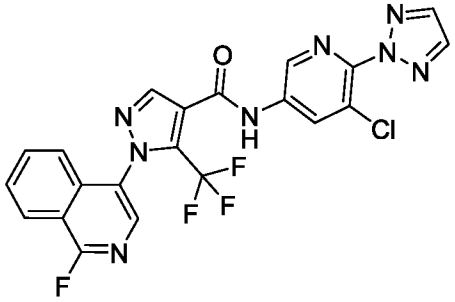
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фторізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 263



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,68 (шир. д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,93 (т, J=7,50 Гц, 1 H), 8,09 (т, J=7,39 Гц, 1 H), 8,26–8,34 (м, 3 H), 8,64 (с, 2 H), 8,88 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,09 (д, J=2,43 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 493,9

Приклад 264

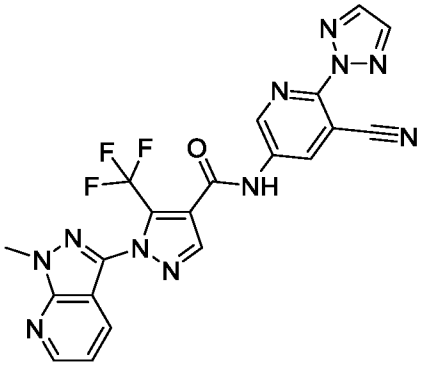
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 264



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,33 (шир. с, 1 H), 8,85 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,60–8,70 (м, 2 H), 8,50 (с, 1 H), 8,34 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,16 (с, 2 H), 8,04 (тд, J=7,72, 1,10 Гц, 1 H), 7,89–7,98 (м, 1 H), 7,30 (д, J=8,38 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 568,9

Приклад 265

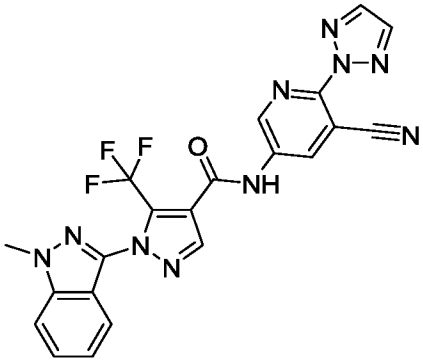
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 265



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,16 (с, 3 H), 7,43 (дд, J=8,16, 4,41 Гц, 1 H), 8,24 (дд, J=8,16, 1,32 Гц, 1 H), 8,30 (с, 2 H), 8,59 (с, 1 H), 8,75 (дд, J=4,30, 1,21 Гц, 1 H), 8,85 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,08 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,47 (с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 480,0

Приклад 266

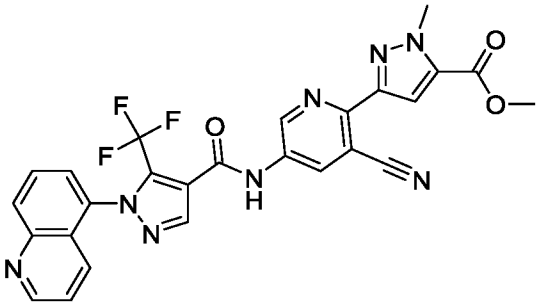
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 266



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,14 (с, 3 H), 7,29–7,34 (м, 1 H), 7,54–7,59 (м, 1 H), 7,63 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,82 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,30 (с, 2 H), 8,55 (с, 1 H), 8,85 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,08 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 11,41 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 479,0

Приклад 267

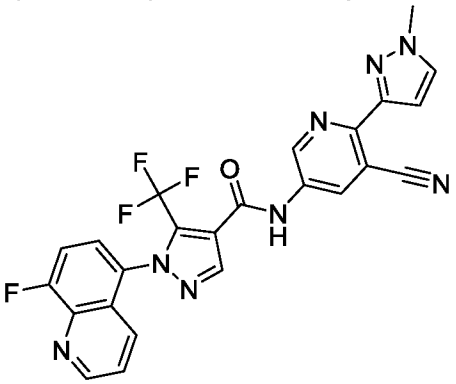
Метил 3-(3-ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат, сполука 267



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 9,30 (1 H, дд, J=5,18, 1,43 Гц), 9,10 (1 H, д, J=2,43 Гц), 8,72 (1 H, д, J=2,65 Гц), 8,48 (1 H, д, J=8,82 Гц), 8,45 (1 H, с), 8,43 (1 H, д, J=8,60 Гц), 8,27 (1 H, т, J=8,05 Гц), 8,13 (1 H, д, J=7,06 Гц), 8,06 (1 H, дд, J=8,60, 5,07 Гц), 7,53 (1 H, с), 4,28 (3 H, с), 3,94 (3 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 546,9

Приклад 268

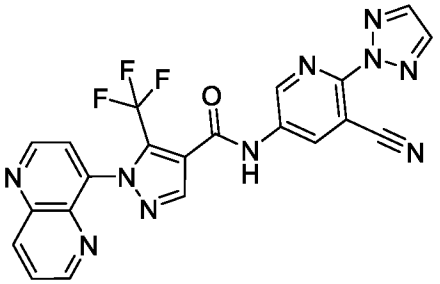
N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 268



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,37 (шир. с, 1H), 9,13 (шир. д, J=13,6 Гц, 2H), 8,67 (шир. д, J=18,3 Гц, 2H), 8,08–7,55 (м, 5H), 6,86 (шир. с, 1H), 3,96 (шир. с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 507,0

Приклад 269

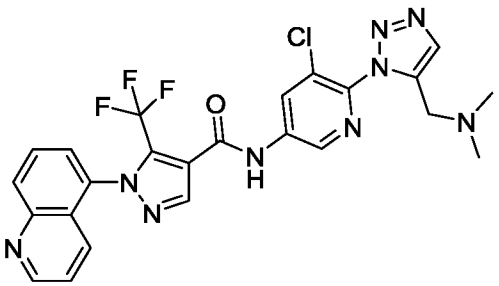
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,5-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 269



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,81 (дд, J=8,71, 4,08 Гц, 1 H), 7,85 (д, J=4,63 Гц, 1 H), 8,04 (с, 2 H), 8,29 (с, 2 H), 8,59 (д, J=8,82 Гц, 1 H), 8,84 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,98 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,00 (д, J=2,87 Гц, 1 H), 9,23 (д, J=4,19 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 476,9

Приклад 270

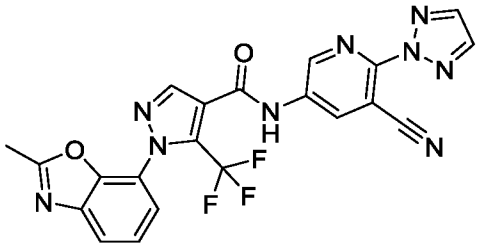
N-(5-хлор-6-(5-((диметиламіно)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 270



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 2,97 (с, 6 H) 4,61 (с, 2 H), 8,08 (дд, J=8,71, 5,18 Гц, 1 H), 8,13 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 8,27 (т, J=8,05 Гц, 1 H), 8,45–8,53 (м, 3 H), 8,74 (с, 1 H), 8,77 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,91 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,28–9,32 (м, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 541,9

Приклад 271

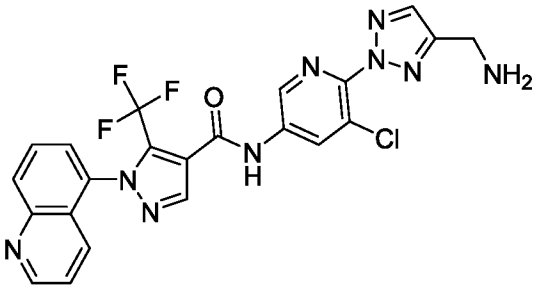
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 271



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,64 (с, 3 H), 7,52–7,59 (м, 1 H), 7,61–7,67 (м, 1 H), 7,95 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 8,32 (с, 2 H), 8,57 (с, 1 H), 8,88 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,09 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,41 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 479,9

Приклад 272

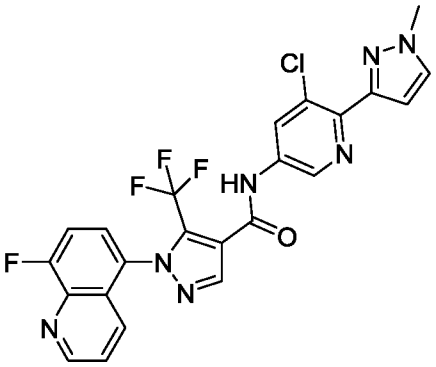
N-(6-(4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 272



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,09 (с, 2 H), 7,58–7,61 (м, 1 H), 7,63–7,67 (м, 1 H), 7,88–7,98 (м, 2 H), 8,14 (с, 1 H), 8,30 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 8,70 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,91 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 9,01–9,06 (м, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 514,0

Приклад 273

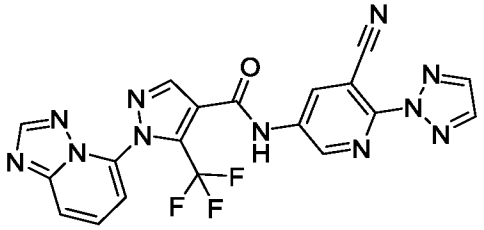
N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 273



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,92 (с, 3 H), 6,77 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 7,73–7,86 (м, 3 H), 7,96 (дд, J=8,38, 4,41 Гц, 1 H), 8,49 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,92 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 9,09 (дд, J=4,19, 1,54 Гц, 1 H), 11,25 (с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 516,2

Приклад 274

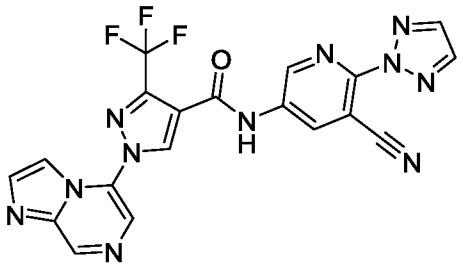
1-([1,2,4]Триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 274



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,85 (д, J=6,62 Гц, 1 H), 7,94 (дд, J=8,93, 7,39 Гц, 1 H), 8,20 (дд, J=8,93, 0,99 Гц, 1 H), 8,31 (с, 2 H), 8,61 (с, 1 H), 8,69 (с, 1 H), 8,86 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,07 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,38 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 465,9

Приклад 275

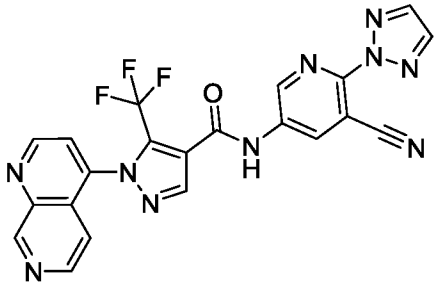
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піразин-5-іл)-3-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 275



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 9,40 (с, 1 H), 9,07 (шир. с, 1 H), 8,91 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 8,47 (с, 1 H), 8,15 (шир. с, 3 H), 7,90 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 466,0

Приклад 276

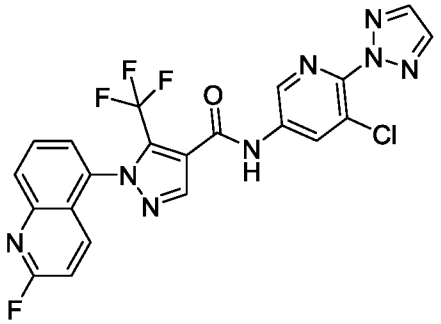
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,7-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 276



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,38 (д, J=5,73 Гц, 1 H), 8,21 (д, J=4,41 Гц, 1 H), 8,31 (с, 2 H), 8,74 (с, 1 H), 8,78 (шир. д, J=5,73 Гц, 1 H), 8,91 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,14 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,36 (д, J=4,41 Гц, 1 H), 9,66 (с, 1 H), 11,48 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 476,9

Приклад 277

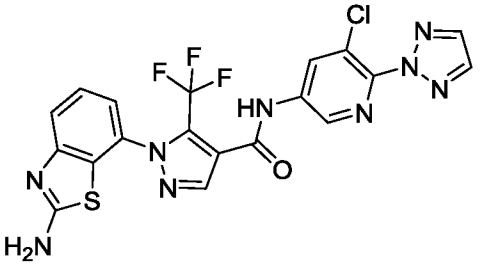
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 277



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,18 (дд, J=9,03, 2,76 Гц, 1 H), 7,63 (д, J=7,53 Гц, 1 H), 7,73 (т, J=8,28 Гц, 1 H), 7,87 (т, J=8,03 Гц, 1 H), 7,96 (с, 2 H), 8,16 (с, 1 H), 8,19 (с, 1 H), 8,24 (с, 1 H), 8,54 (д, J=2,26 Гц, 1 H), 8,78 (д, J=2,26 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 502,9

Приклад 278

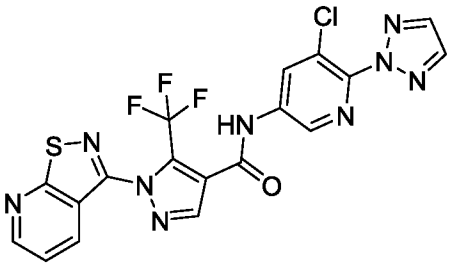
1-(2-Амінобензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 278



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,18 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 7,42 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,54 (д, J=7,50 Гц, 1 H),7,68 (с, 2 H), 8,16 (с, 2 H), 8,48 (с, 1 H), 8,63 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,84 (д, J=2,20 Гц, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 505,9

Приклад 279

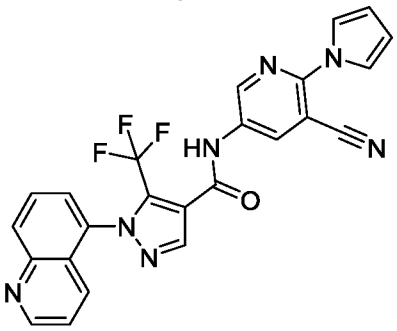
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізотіазоло[5,4-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 279



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,79 (дд, J=8,16, 4,39 Гц, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,61–8,74 (м, 3 H), 8,87 (с, 1 H), 9,05 (шир. д, J=3,26 Гц, 1 H), 11,52 (с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 491,8

Приклад 280

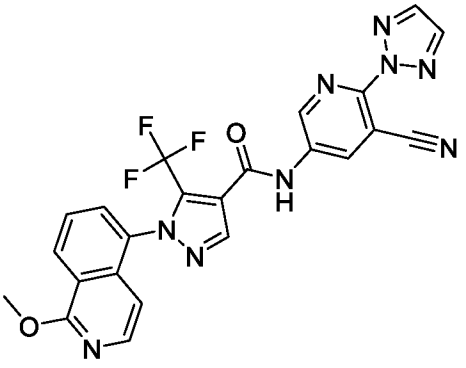
N-(5-ціано-6-(1H-пірол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 280



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,37 (1 H, с), 9,08 (1 H, шир. с), 9,03 (1 H, шир. с), 8,78 (1 H, шир. с), 8,64 (1 H, с), 8,34 (1 H, шир. д, J=7,94 Гц), 7,96–8,02 (1 H, м), 7,90–7,96 (1 H, м), 7,69 (2 H, шир. с), 7,55 (2 H, шир. с), 6,37 (2 H, шир. с). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 474,0

Приклад 281

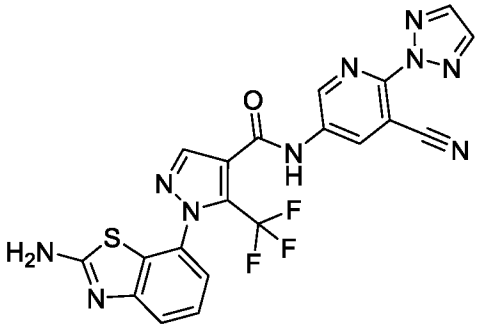
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 281



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 4,12 (с, 3 H), 6,58 (д, J=6,17 Гц, 1 H), 7,83 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 8,06–8,14 (м, 2 H), 8,32 (с, 2 H), 8,47 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 8,89 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,09 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 11,34 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 505,9

Приклад 282

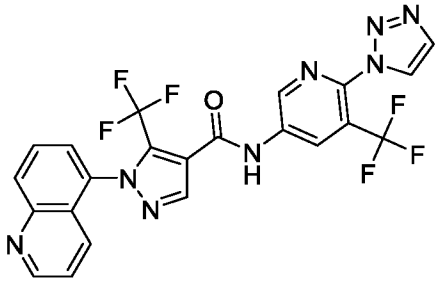
1-(2-Амінобензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 282



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,25 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 7,45 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,52–7,57 (м, 1 H), 8,30 (с, 2 H), 8,55 (с, 1 H), 8,86 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,09 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,49 (с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 497,2

Приклад 283

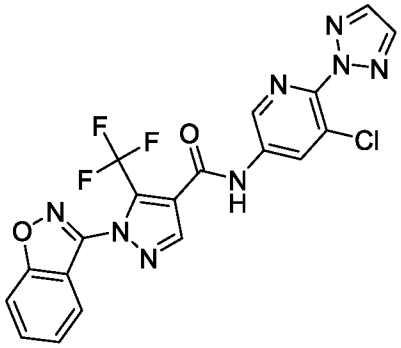
N-(6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 283



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,69–7,75 (м, 2 H), 7,95–8,04 (м, 3 H), 8,36 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,69 (д, J=3,31 Гц, 2 H), 8,95 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 9,10 (дд, J=3,53, 1,98 Гц, 1 H), 9,25 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,59 (с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 518,9

Приклад 284

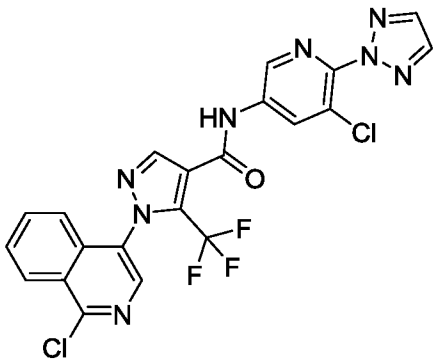
1-(Бензо[d]ізоксазол-3-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 284



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,49 (1 H, с), 8,83 (1 H, д, J=2,01 Гц), 8,74 (1 H, с), 8,66 (1 H, д, J=2,01 Гц), 8,20 (2 H, с), 7,98–8,05 (2 H, м), 7,89 (1 H, т, J=7,91 Гц), 7,63 (1 H, т, J=7,53 Гц). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 474,9

Приклад 285

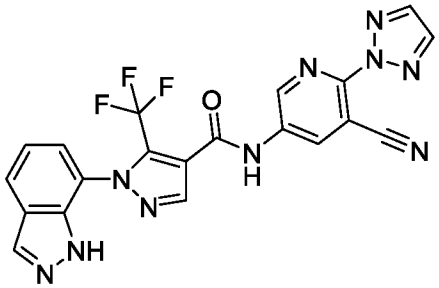
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-хлорізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 285



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,34 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,96–8,07 (м, 2 H), 8,18 (с, 2 H), 8,47 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,70–8,75 (м, 2 H), 8,77 (с, 1 H), 8,94 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,57 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 518,8

Приклад 286

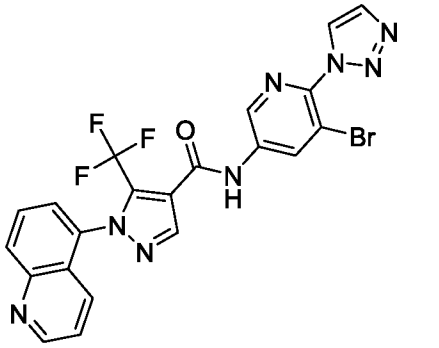
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-індазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 286



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,30 (1 H, с), 9,11 (1 H, д, J=2,21 Гц), 8,88 (1 H, д, J=2,43 Гц), 8,55 (1 H, с), 8,23–8,35 (3 H, м), 8,02 (1 H, д, J=8,16 Гц), 7,50 (1 H, д, J=7,28 Гц), 7,27 (1 H, т, J=7,72 Гц). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 464,9

Приклад 287

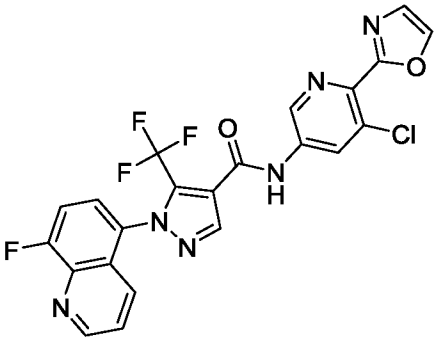
N-(5-бром-6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 287



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,49 (с, 1 H), 9,07 (шир. с, 1 H), 8,93–9,00 (м, 1 H), 8,81–8,89 (м, 1 H), 8,65–8,73 (м, 1 H), 8,55–8,63 (м, 1 H), 8,30–8,37 (м, 1 H), 7,97 (шир. д, J=0,88 Гц, 3 H), 7,63–7,75 (м, 2 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 528,8

Приклад 288

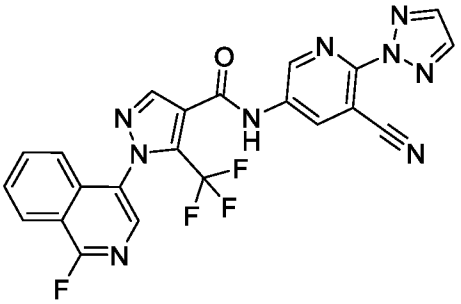
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 288



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,36 (с, 1H), 9,10 (дд, J=1,4, 4,1 Гц, 1H), 9,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=4,2, 8,4 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,3, 10,3 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=4,2, 8,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=0,7 Гц, 1H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 502,9

Приклад 289

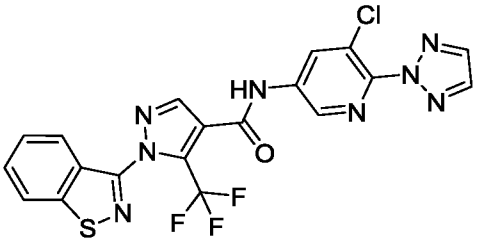
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 289



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,35 (шир. с, 1 H), 9,07 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 8,86 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 8,34 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,29 (с, 2 H), 8,00–8,07 (м, 1 H), 7,90–7,97 (м, 1 H), 7,29 (д, J=8,16 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 493,9

Приклад 290

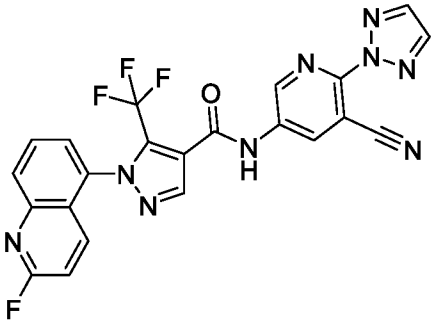
1-(Бензо[d]ізотіазол-3-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 290



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,60–7,67 (м, 1 H), 7,76 (т, J=7,61 Гц, 1 H), 8,04 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,16 (с, 2 H), 8,39 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,60–8,66 (м, 2 H), 8,83 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 11,42 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 491,0

Приклад 291

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 291

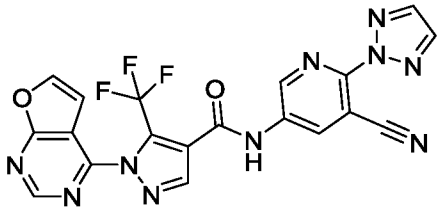


^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 8,94 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,78 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,20 (с, 1 H), 8,14 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,09 (с, 1 H), 7,97 (с, 2 H), 7,81 (т, J=8,05 Гц, 1 H), 7,67 (т,

J=8,27 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 7,12 (дд, J=9,15, 2,54 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 494,0

Приклад 292

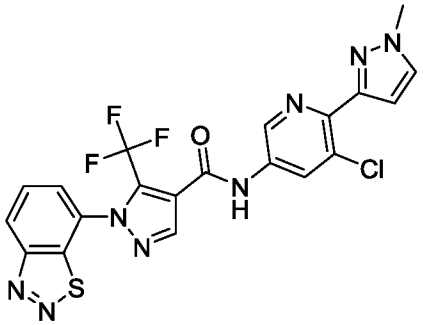
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 292



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн = 11,51 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 8,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,32 (д, J=2,0 Гц, 1H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 466,9

Приклад 293

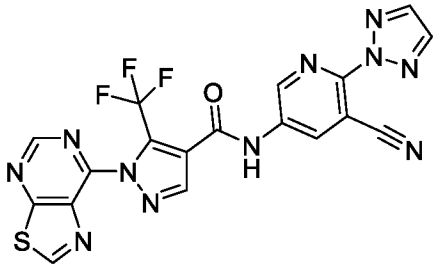
1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 293



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,18 (с, 1H), 8,98 (дд, J=0,9, 8,2 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13–8,08 (м, 1H), 8,06–8,00 (м, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 505,1

Приклад 294

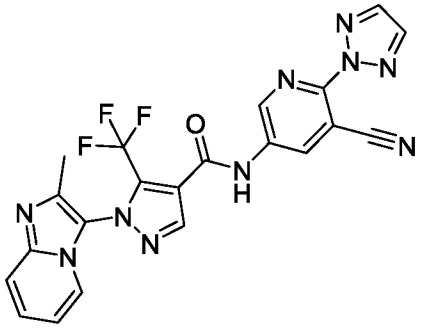
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тіазоло[5,4-d]піримідин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 294



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,42 (шир. с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,05 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,30 (с, 2H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 483,9

Приклад 295

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 295

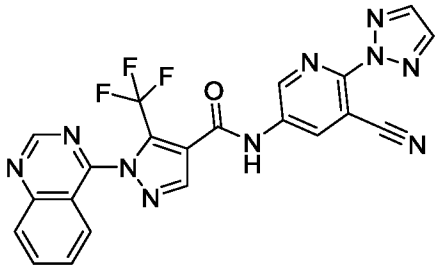


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,51 (с, 1H), 9,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,12 (шир. д, J=6,6 Гц, 1H), 7,79 (шир. д, J=9,3 Гц, 1H), 7,65 (шир. т,

J=7,6 Гц, 1H), 7,34–7,12 (м, 1H), 2,28 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 478,9

Приклад 296

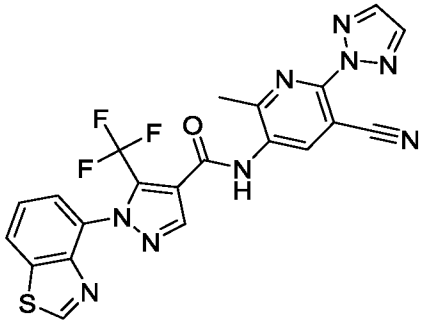
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хіназолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 296



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,20–11,63 (м, 1 H), 9,43 (с, 1 H), 9,05–9,10 (м, 1 H), 8,83–8,88 (м, 1 H), 8,66–8,71 (м, 1 H), 8,17–8,33 (м, 4 H), 8,01–8,08 (м, 1 H), 7,89–7,96 (м, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 476,9

Приклад 297

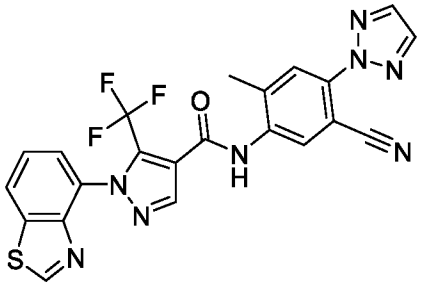
1-(Бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 297



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,64 (1 H, с), 9,45 (1 H, с), 8,65 (1 H, с), 8,49 (1 H, с), 8,44 (1 H, дд, J=7,94, 1,10 Гц), 8,28 (2 H, с), 7,75–7,82 (1 H, м), 7,64–7,73 (1 H, м), 2,62–2,66 (3 H, м). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 496,1

Приклад 298

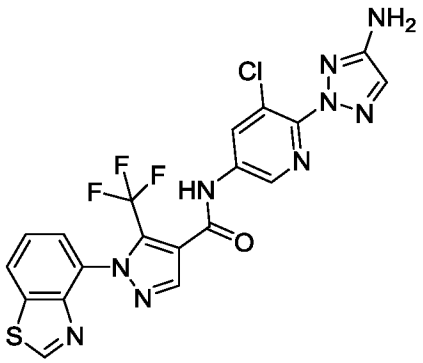
1-(Бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 298



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 9,08 (1 H, с), 8,66 (1 H, с), 8,22 (1 H, с), 8,18 (1 H, дд, J=7,50, 1,76 Гц), 7,97 (1 H, с), 7,92 (2 H, с), 7,73 (1 H, с), 7,58–7,69 (2 H, м), 2,47 (3 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 495,1

Приклад 299

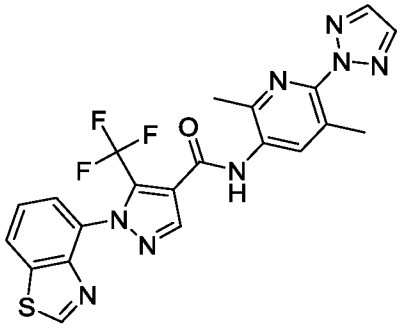
N-(6-(4-амино-2H-1,2,3-триазол-2-іл)5-хлорпіридин-3-іл)-1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 299



[1]H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)δ δч/млн 11,15 (1 H, с) 9,45 (1 H, с), 8,78 (1 H, д, J=2,21 Гц), 8,57 (1 H, д, J=2,21 Гц), 8,52 (1 H, с), 8,44 (1 H, дд, J=8,16, 1,10 Гц), 7,76–7,81 (1 H, м), 7,64–7,72 (1 H, м), 7,31 (1 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 506,1

Приклад 300

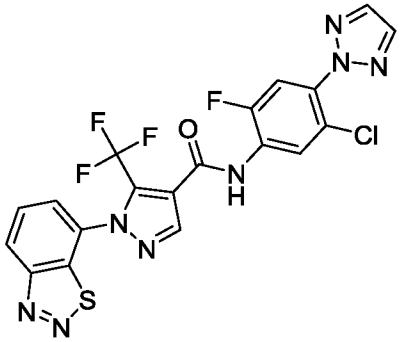
1-(Бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 300



[1]H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 9,08 (1 H, с), 8,60 (1 H, шир. с), 8,23 (1 H, шир. с), 8,18 (1 H, дд, J=7,50, 1,54 Гц), 7,88 (2 H, с), 7,73 (1 H, шир. с), 7,59–7,68 (2 H, м), 2,62 (3 H, шир. с), 2,43 (3 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 485,0

Приклад 301

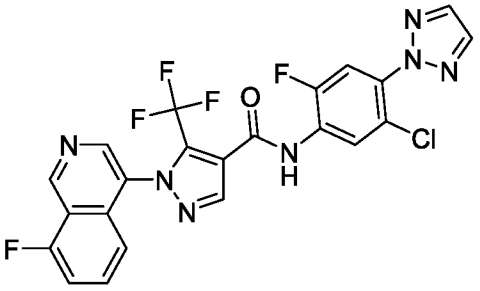
1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 301



[1]H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,98 (с, 1H), 8,97 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,12–8,07 (м, 1H), 8,06–7,99 (м, 1H), 7,88 (д, J=10,4 Гц, 1H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 508,8

Приклад 302

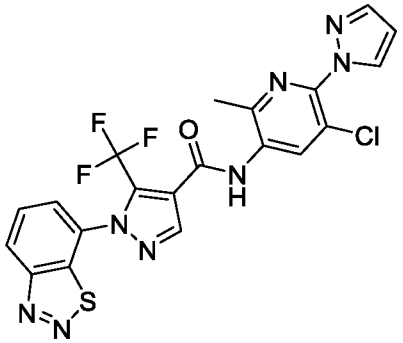
N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 302



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,87 (с, 1 H), 9,72 (с, 1 H), 8,90 (с, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,24 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 8,17 (с, 2 H), 7,93 (тд, J=8,16, 5,51 Гц, 1 H), 7,86 (д, J=10,36 Гц, 1 H), 7,68 (дд, J=10,36, 7,72 Гц, 1 H), 7,14 (д, J=8,60 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 519,9

Приклад 303

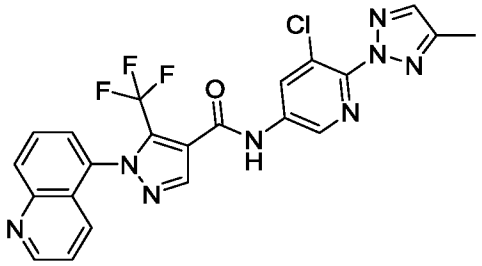
1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 303



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,65 (с, 1H), 8,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13–8,07 (м, 1H), 8,06–7,99 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 2,53 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 504,9

Приклад 304

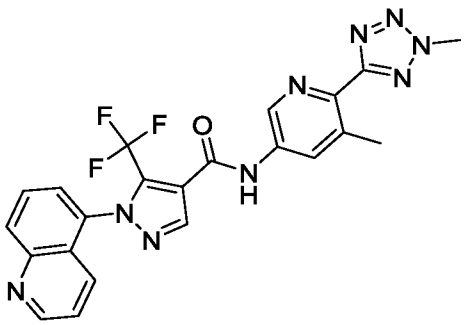
N-(5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 304



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,45 (с, 1 H), 9,06 (т, J=2,54 Гц, 1 H), 8,89 (с, 1 H), 8,60–8,75 (м, 2 H), 8,33 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,88–8,03 (м, 3 H), 7,68 (д, J=2,65 Гц, 2 H), 2,34 (с, 3 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 499,0

Приклад 305

N-(5-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 305

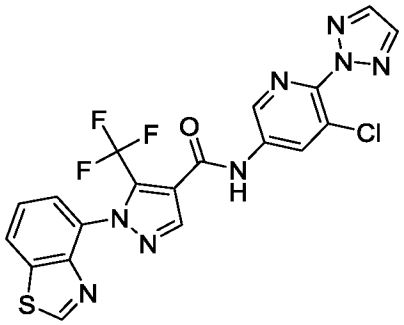


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,16 (1 H, с), 9,03–9,10 (1 H, м), 8,92 (1 H, с), 8,62 (1 H, с), 8,33 (1 H, д, J=8,38 Гц), 8,29 (1 H, д, J=1,76 Гц), 7,95–8,03 (1 H, м), 7,88–7,94 (1 H, м), 7,64–

7,72 (2 H, м), 4,44 (3 H, с), 2,55 (3 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 480,0

Приклад 306

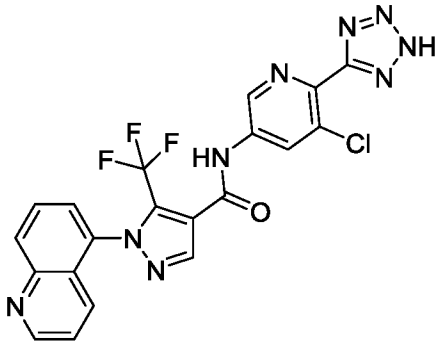
1-(Бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 306



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,26 (1 H, с), 9,48 (1 H, с), 8,88 (1 H, д, J=2,43 Гц), 8,68 (1 H, д, J=2,21 Гц), 8,54 (1 H, с), 8,47 (1 H, дд, J=8,05, 0,99 Гц), 8,19 (2 H, с), 7,82 (1 H, дд, J=7,61, 0,99 Гц), 7,68–7,75 (1 H, м). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 490,9

Приклад 307

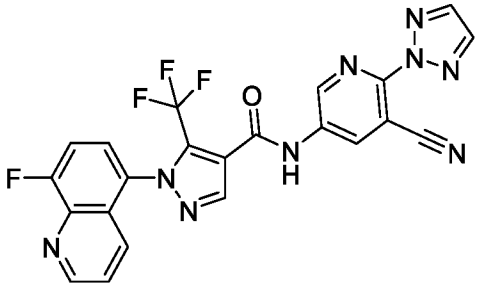
N-(5-хлор-6-(2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 307



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,35 (1 H, с), 9,05 (2 H, шир. с), 8,61 (2 H, с), 8,32 (1 H, шир. д, J=8,16 Гц), 7,87–8,02 (2 H, м), 7,60–7,73 (2 H, м). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 485,9

Приклад 308

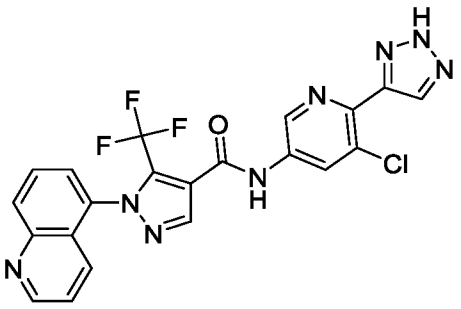
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 308



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,36 (с, 1H), 9,13–9,05 (м, 2H), 8,87 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 7,97 (дд, J=4,3, 8,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 10,4 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=4,2, 8,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 1H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 493,9

Приклад 309

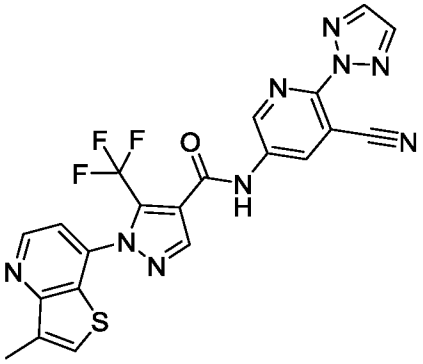
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 309



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,46 (с, 1 H), 9,09–9,16 (м, 1 H), 9,02 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,72 (с, 1 H), 8,57 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,33–8,43 (м, 2 H), 7,93–8,06 (м, 2 H), 7,72–7,84 (м, 2 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 484,9

Приклад 310

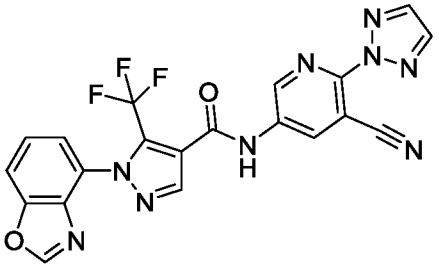
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилтієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 310



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,46–3,47 (м, 3 H), 7,70 (д, J=4,85 Гц, 1 H), 7,97 (д, J=0,88 Гц, 1 H), 8,32 (с, 2 H), 8,68 (с, 1 H), 8,88 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 8,94 (д, J=4,85 Гц, 1 H), 9,10 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,54 (с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 495,9

Приклад 311

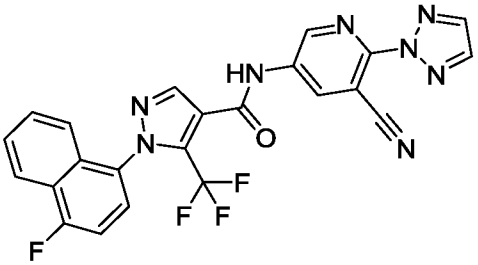
1-(Бензо[d]оксазол-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 311



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,84–11,15 (м, 1H), 11,50 (шир. с, 1H), 9,15 (шир. с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,10 (шир. д, J=3,8 Гц, 1H), 7,69 (шир. с, 2H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 465,9

Приклад 312

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H піразол-4-карбоксамід, сполука 312

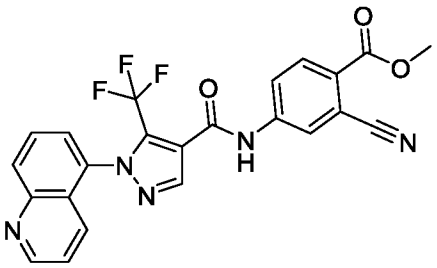


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,59 (1 H, с), 9,20 (1 H, д, J=2,01 Гц), 8,95 (1 H, д, J=2,01 Гц), 8,70 (1 H, с), 8,33 (2 H, с), 8,24 (1 H, шир. д, J=8,28 Гц), 7,88 (1 H, дд, J=8,16, 4,64 Гц), 7,72–7,83 (2 H, м), 7,58 (1 H, шир. т, J=9,16 Гц), 7,17 (1 H, шир. д, J=8,03 Гц). РХ-МС: (EP, m/z):

[M+1]+ 492,9

Приклад 313

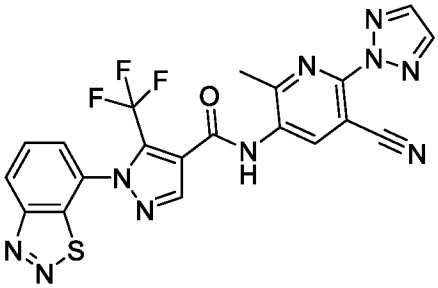
Метил 2-ціано-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)бензоат, сполука 313



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,91 (с, 3 H), 7,62–7,72 (м, 2 H), 7,90–8,02 (м, 2 H), 8,15–8,21 (м, 2 H), 8,32–8,39 (м, 2 H), 8,60 (с, 1 H), 9,07 (дд, J=3,97, 1,76 Гц, 1 H), 11,29 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 451,9

Приклад 314

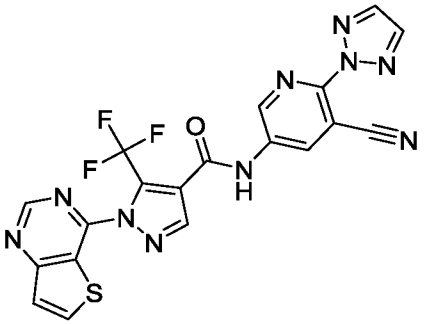
1-(Бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 314



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,78 (с, 1H), 8,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 8,15–8,08 (м, 1H), 8,07–8,01 (м, 1H), 2,67 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 496,9

Приклад 315

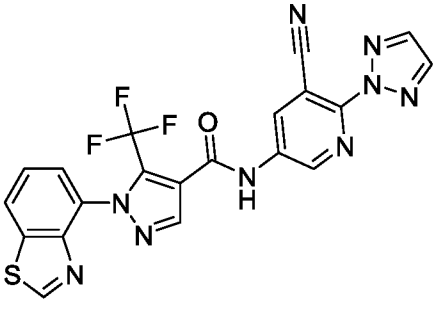
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 315



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,80 (д, J=5,73 Гц, 1 H), 8,32 (с, 2 H), 8,62–8,74 (м, 2 H), 8,83 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,05 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 9,22 (с, 1 H), 11,59 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 482,9

Приклад 316

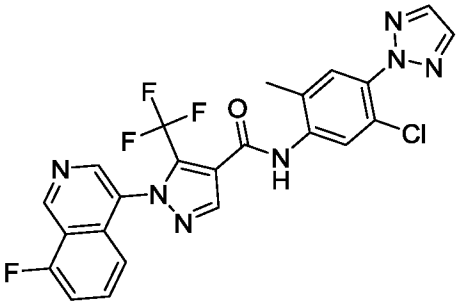
1-(Бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 316



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,27 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 9,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,53–8,42 (м, 2H), 8,30 (с, 2H), 7,80 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,74–7,64 (м, 1H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 481,9

Приклад 317

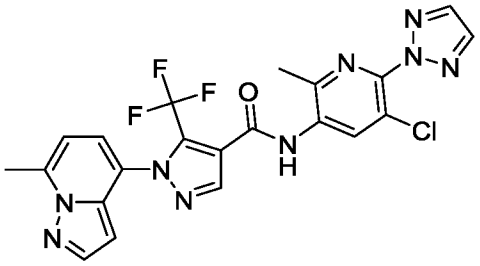
N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 317



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,44 (с, 1 H), 9,76 (с, 1 H), 8,94 (с, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 8,15–8,20 (м, 2 H), 7,97 (тд, J=8,21, 5,40 Гц, 1 H), 7,89 (с, 1 H), 7,67–7,76 (м, 2 H), 7,17 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 2,38 (с, 3 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 516,0

Приклад 318

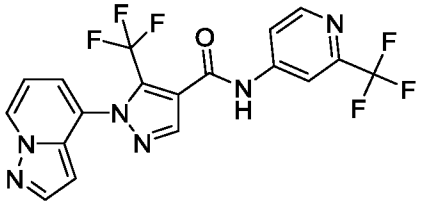
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 318



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)δ δч/млн 10,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,41 (д, J=2,2 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,56 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 502,2

Приклад 319

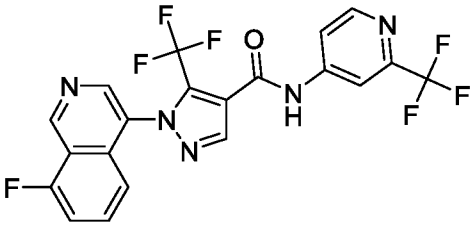
1-(Піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 319



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,32 (дд, J=2,21, 0,66 Гц, 1 H), 7,07 (т, J=7,17 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,94 (дд, J=5,51, 1,98 Гц, 1 H), 8,11 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,21 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 8,67 (д, J=5,73 Гц, 1 H), 8,94 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 11,28 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 440,9

Приклад 320

1-(8-Фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 320

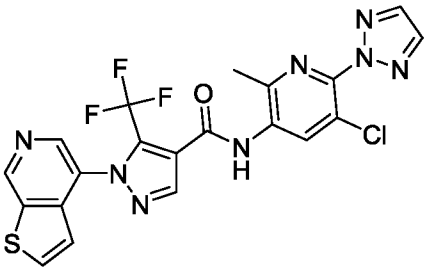


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,12 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,69 (дд, J=10,36, 7,94 Гц, 1 H), 7,94 (тд, J=8,21, 5,40 Гц, 1 H), 8,01 (шир. с, 1 H), 8,27 (шир. с, 1 H), 8,64–8,72 (м, 2 H), 8,92 (с, 1

H), 9,73 (с, 1 H), 11,43 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 469,9

Приклад 321

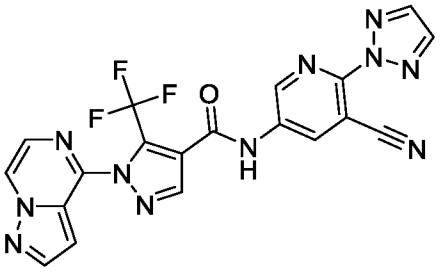
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 321



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,61 (1 H, с), 9,52 (1 H, с), 8,65 (1 H, с), 8,57 (1 H, с), 8,43 (1 H, с), 8,34 (1 H, д, J=5,51 Гц), 8,16–8,18 (2 H, м), 7,14–7,21 (1 H, м), 2,55 (3 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 505,1

Приклад 425

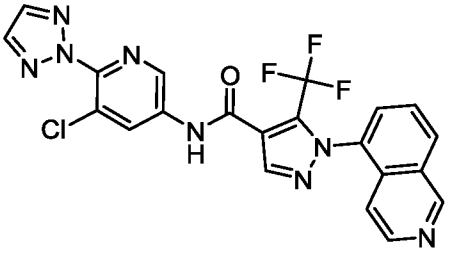
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 425



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,54 (с, 1 H), 9,02–9,09 (м, 2 H), 8,84 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 8,37 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,30 (с, 2 H), 7,96 (д, J=4,63 Гц, 1 H), 7,11 (дд, J=2,32, 0,99 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 465,9

Приклад 449

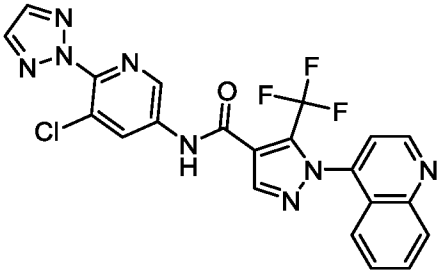
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 449



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$ 484,1 отримане m/z 485,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,09 (д, J=6,1 Гц, 1 H) 7,89–7,95 (м, 1 H) 8,12 (д, J=6,9 Гц, 1 H) 8,20 (с, 2 H) 8,48 (д, J=8,5 Гц, 1 H) 8,61 (с, 1 H) 8,64 (д, J=5,7 Гц, 1 H) 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H) 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1 H) 9,56 (с, 1 H) 11,28 (шир. с, 1 H)

Приклад 450

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 450



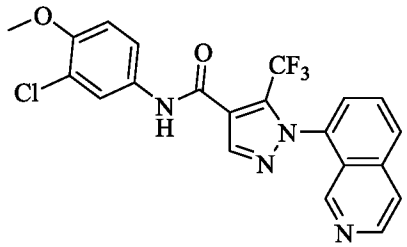
РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O$ 484,1 отримане m/z 485,3 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,34 (д, J=8,1 Гц, 1 H) 7,77 (тд, J=7,6, 1,0 Гц, 1 H) 7,91 (д, J=4,5 Гц, 1

H) 7,95 (ддд, J=8,4, 7,0, 1,6 Гц, 1 H) 8,20 (с, 2 H) 8,26 (д, J=8,5 Гц, 1 H) 8,66 (с, 1 H) 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H) 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H) 9,19 (д, J=4,5 Гц, 1 H) 11,24–11,35 (м, 1 H)

Після виконання процедури, описаної в прикладі 59, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 93

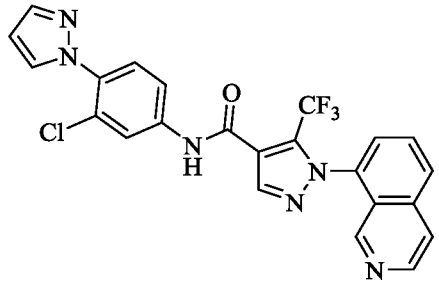
N-(3-хлор-4-метоксифенил)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 10



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,92 (с, 3 H) 6,94 (д, J=8,61 Гц, 1 H) 7,51 (д, J=8,22 Гц, 1 H) 7,65 (д, J=7,43 Гц, 1 H) 7,69–7,85 (м, 4 H) 8,06 (д, J=8,22 Гц, 1 H) 8,18 (с, 1 H) 8,66 (д, J=5,87 Гц, 1 H) 8,74 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 446,9 $[M+H]^+$

Приклад 94

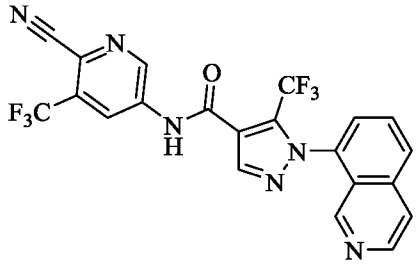
N-(3-хлор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 12



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,10 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,74 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,34 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,17–8,11 (м, 2H), 8,11–8,05 (м, 2H), 7,83 (дд, J=2,2, 8,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62–7,57 (м, 1H), 6,56–6,46 (м, 1H). РХМС (IEP): m/z 482,9 $[M+H]^+$

Приклад 95

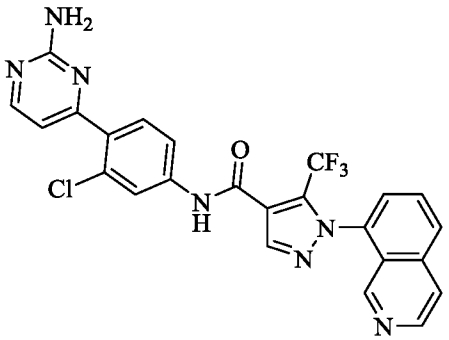
N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 13



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,97 (шир. с, 2 H) 8,07 (д, J=4,70 Гц, 1 H) 8,29 (шир. с, 1 H) 8,61 (шир. с, 2 H) 8,67 (д, J=5,09 Гц, 1 H) 8,81 (шир. с, 1 H) 9,26 (шир. с, 1 H) 11,61 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 477,0 $[M+H]^+$

Приклад 96

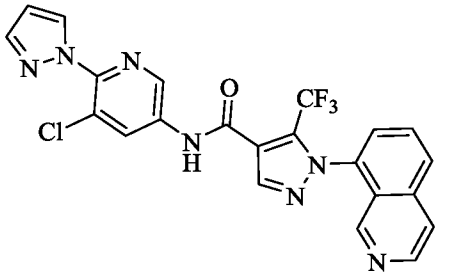
N-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-хлорфеніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол, сполука 14



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,27 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,74 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,49 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,17–8,10 (м, 2H), 8,09–8,04 (м, 1H), 7,92 (дд, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,24 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,46 (шир. с, 15H), 5,16–3,77 (м, 1H), 3,91 (шир. с, 1H), 5,16–3,77 (м, 1H). РХМС (IEP): m/z 509,9 $[M+H]^+$

Приклад 97

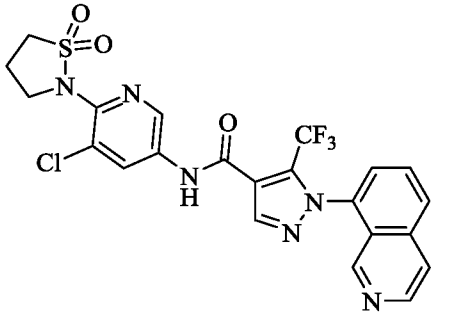
N-(5-хлор-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 15



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,54 (шир. с, 1 H) 7,78 (с, 1 H) 8,09–8,29 (м, 3 H) 8,40–8,53 (м, 2 H) 8,61–8,70 (м, 1 H) 8,65 (шир. с, 1 H) 8,77 (шир. с, 2 H) 8,91 (шир. с, 1 H) 9,00–9,14 (м, 1 H) 9,06 (шир. с, 1 H) 11,54 (шир. с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 483,9 $[M+H]^+$

Приклад 98

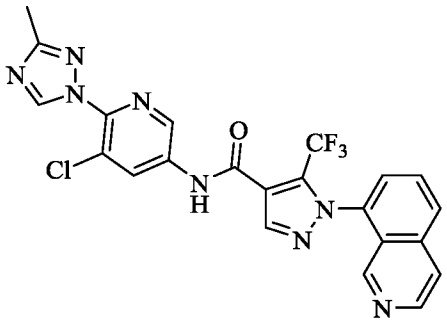
N-(5-хлор-6-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 20



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 8,78 (с, 1H), 8,66 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,55 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,53 (шир. с, 1H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86–7,82 (м, 1H), 7,82–7,79 (м, 1H), 7,67 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,11 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,28 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,67–2,61 (м, 2H). РХМС (IEP): m/z 536,9 $[M+H]^+$

Приклад 99

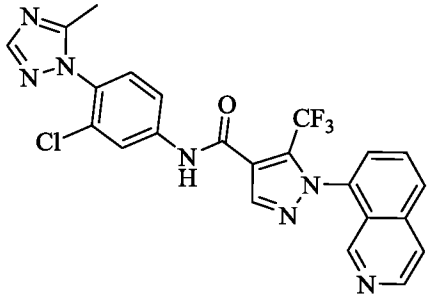
N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 30



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 2,46–2,49 (м, 1 H) 2,48 (с, 2 H) 7,87 (д, J=7,28 Гц, 1 H) 7,98 (дд, J=8,27, 7,39 Гц, 1 H) 8,04 (дд, J=5,95, 0,88 Гц, 1 H) 8,26 (д, J=8,60 Гц, 1 H) 8,41 (с, 1 H) 8,62 (д, J=5,73 Гц, 1 H) 8,66 (с, 1 H) 8,70 (д, J=2,43 Гц, 1 H) 8,80 (д, J=2,43 Гц, 1 H) 8,87 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 498,9 $[M+H]^+$

Приклад 100

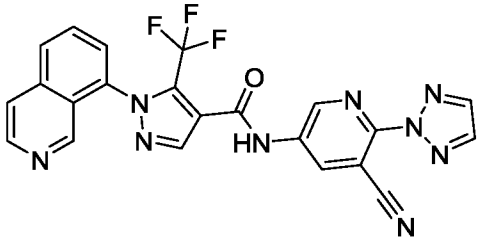
N-(3-хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 31



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 2,44 (с, 3 H) 7,87 (д, J=7,28 Гц, 1 H) 7,95–8,02 (м, 1 H) 8,04 (д, J=5,95 Гц, 1 H) 8,09 (с, 1 H) 8,27 (д, J=8,38 Гц, 1 H) 8,43 (с, 1 H) 8,63 (д, J=5,73 Гц, 1 H) 8,66 (с, 1 H) 8,75 (д, J=2,43 Гц, 1 H) 8,85 (д, J=2,43 Гц, 1 H). РХМС (IEP): m/z 498,9 $[M+H]^+$

Приклад 101

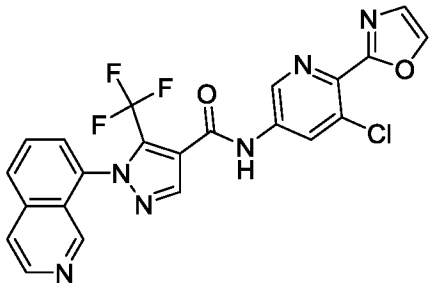
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 19



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 8,14 (с, 2 H), 8,20 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 8,36 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 8,56 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,64 (д, J=6,17 Гц, 1 H), 8,77 (д, J=6,17 Гц, 1 H), 8,92 (д, J=2,65 Гц, 1 H), 9,10 (шир. с, 1 H), 9,28 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 476,0 $[M+H]^+$

Приклад 102

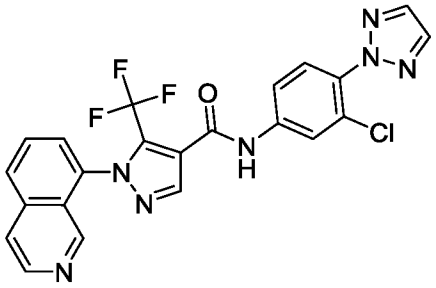
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 22



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 8,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,67 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,58–8,53 (м, 2H), 8,33 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=1,7, 7,3 Гц, 1H), 8,08–8,04 (м, 1H), 8,00–7,94 (м, 2H), 7,50 (с, 1H). РХМС (IEP): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Приклад 103

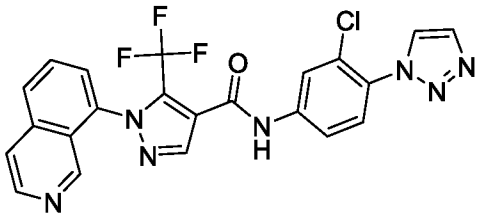
N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 11



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,61–7,69 (м, 3 H), 7,79–7,86 (м, 2 H), 7,91 (с, 2 H), 8,02–8,11 (м, 3 H), 8,24 (с, 1 H), 8,69 (д, J=5,67 Гц, 1 H), 8,75 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 531,0 $[M+H]^+$

Приклад 104

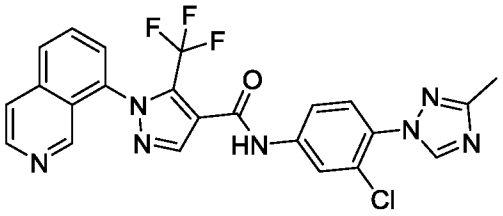
N-(3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід; сполука 18



^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 7,63–7,70 (м, 3 H), 7,80–7,87 (м, 2 H), 7,90 (с, 1 H), 8,01–8,11 (м, 3 H), 8,15 (с, 1 H), 8,26 (с, 1 H), 8,70 (д, J=5,67 Гц, 1 H), 8,76 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 483,9 $[M+H]^+$

Приклад 105

N-(3-хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 29

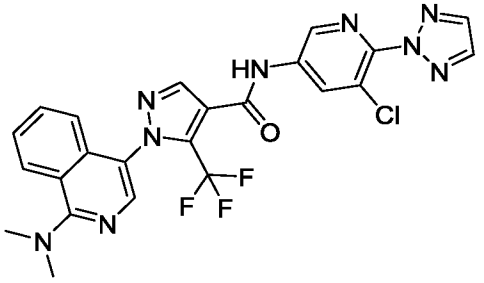


^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 2,58 (с, 3 H), 7,70 (д, J=8,61 Гц, 1 H), 7,91 (дд, J=8,61, 2,15 Гц, 1 H), 8,21–8,28 (м, 2 H), 8,40 (т, J=7,92 Гц, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 8,60 (д, J=8,41 Гц, 1 H), 8,70–8,75 (м, 1 H), 8,76–8,82 (м, 1 H), 9,40 (с, 1 H), 9,56 (с, 1 H). РХМС (IEP): m/z 497,9 $[M+H]^+$

Після виконання процедури, описаної в прикладі 180 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 322

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(диметиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 322

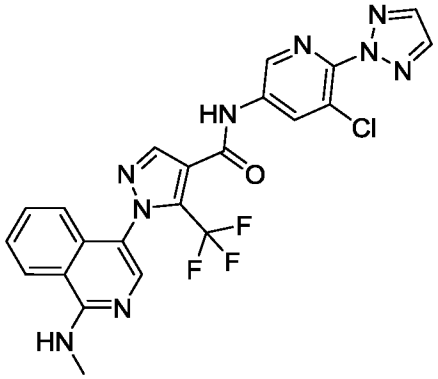


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,43 (с, 1 H), 8,89 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,69 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,33 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,21 (с, 1 H), 8,16 (с, 2 H), 7,76–7,83 (м, 1 H), 7,63–

7,72 (м, 1 H), 7,00 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 3,29 (с, 6 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 527,9

Приклад 323

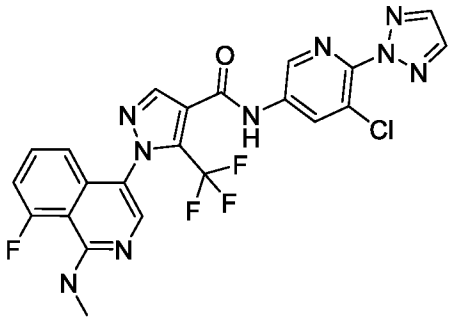
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 323



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,54 (с, 1 H), 8,95 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,74 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,70 (с, 2 H), 8,26 (с, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 7,89–7,96 (м, 1 H), 7,78–7,86 (м, 1 H), 7,03 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 3,18 (шир. д, J=2,65 Гц, 3 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 513,9

Приклад 324

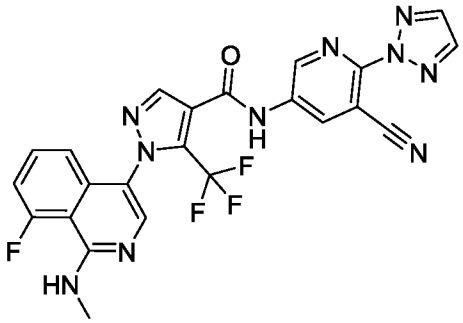
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 324



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 3,33 (д, J=1,76 Гц, 3 H), 6,98 (шир. д, J=8,82 Гц, 1 H), 7,61–7,70 (м, 1 H), 7,93–8,01 (м, 1 H), 8,04 (с, 2 H), 8,14 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 8,43 (с, 1 H), 8,71 (д, J=2,20 Гц, 1 H), 8,80 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 532,0

Приклад 325

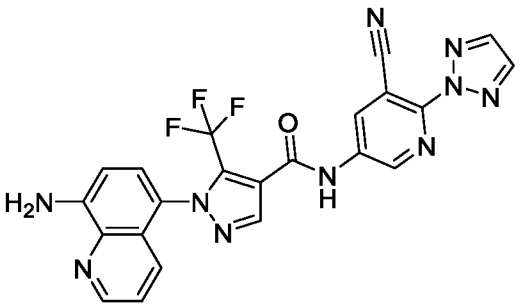
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 325



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,13 (с, 3 H), 6,76 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,56 (дд, J=13,34, 8,05 Гц, 1 H), 7,83 (тд, J=8,16, 5,29 Гц, 1 H), 8,23 (с, 1 H), 8,28 (с, 2 H), 8,54 (шир. д, J=10,80 Гц, 1 H), 8,65 (с, 1 H), 8,91 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 9,16 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 11,57 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 522,9

Приклад 326

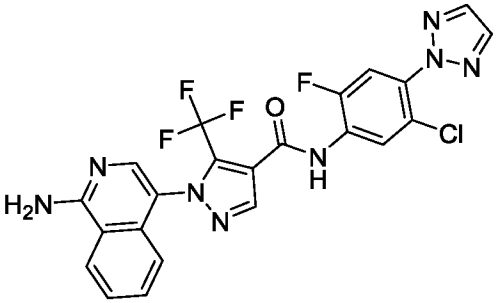
1-(8-Амінохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 326



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 9,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,90 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,83–8,76 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,51–7,48 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 491,0

Приклад 327

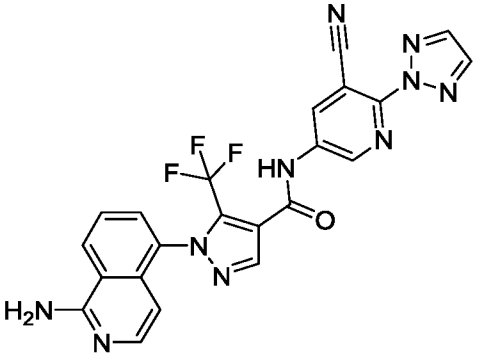
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 327



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,92 (с, 1 H), 9,45 (шир. с, 2 H), 8,73 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,32 (с, 1 H), 8,27 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 8,21 (с, 2 H), 7,99–8,06 (м, 1 H), 7,85–7,93 (м, 2 H), 7,09 (д, J=8,16 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 517,0

Приклад 328

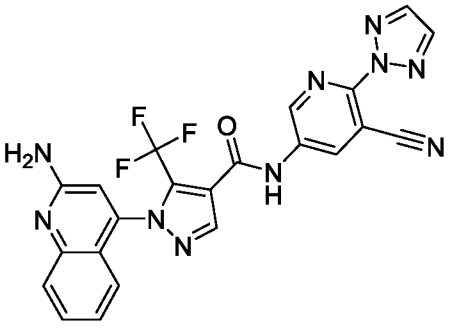
1-(1-Аміноізохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 328



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 9,07 (с, 1 H), 8,91 (с, 1 H), 8,67 (д, J=8,60 Гц, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 8,07–8,17 (м, 3 H), 7,93 (т, J=8,16 Гц, 1 H), 7,68 (шир. д, J=7,28 Гц, 1 H), 6,45 (д, J=6,84 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 491,0

Приклад 329

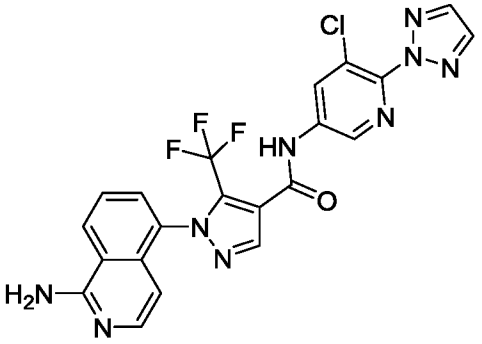
1-(2-Амінохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 329



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 9,07 (шир. с, 1 Н), 8,90 (с, 1 Н), 8,46 (с, 1 Н), 8,37 (д, J=8,38 Гц, 1 Н), 8,15 (шир. с, 2 Н), 7,96–8,02 (м, 1 Н), 7,90 (д, J=8,38 Гц, 1 Н), 7,74 (т, J=7,83 Гц, 1 Н), 6,99 (с, 1 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 490,9

Приклад 330

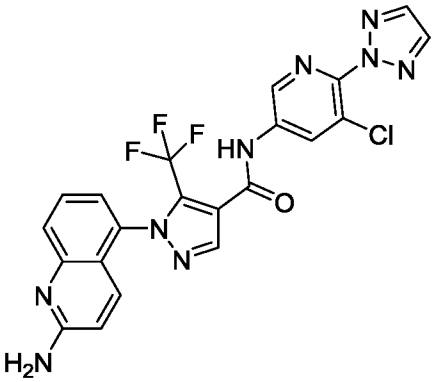
1-(1-Аміноізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 330



^{1}H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч/млн 6,25 (д, J=6,17 Гц, 1 Н), 7,65–7,70 (м, 1 Н), 7,79 (д, J=6,17 Гц, 1 Н), 7,83 (д, J=7,50 Гц, 1 Н), 8,04 (с, 2 Н), 8,37 (с, 1 Н), 8,42 (д, J=8,38 Гц, 1 Н), 8,73 (д, J=2,20 Гц, 1 Н), 8,81 (д, J=2,21 Гц, 1 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 499,9

Приклад 331

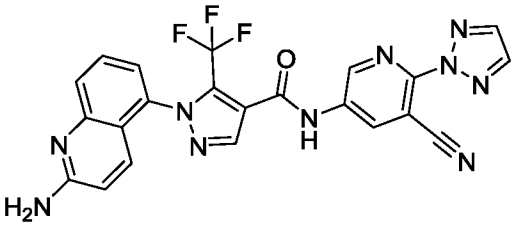
1-(2-Амінохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 331



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,16 (д, J=9,70 Гц, 1 Н), 7,60 (д, J=9,48 Гц, 1 Н), 7,69 (д, J=7,06 Гц, 1 Н), 7,89–7,98 (м, 2 Н), 8,17 (с, 2 Н), 8,67 (с, 1 Н), 8,70 (д, J=2,20 Гц, 1 Н), 8,92 (д, J=2,20 Гц, 1 Н), 11,46 (с, 1 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 499,9

Приклад 332

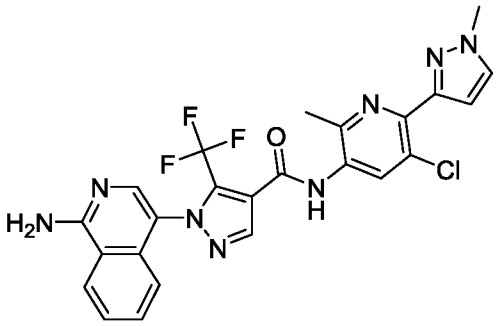
1-(2-Амінохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 332



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,14–7,21 (м, 1 Н), 7,62 (д, J=9,70 Гц, 1 Н), 7,67–7,74 (м, 1 Н), 7,90–7,99 (м, 2 Н), 8,30 (с, 2 Н), 8,71 (с, 1 Н), 8,93 (д, J=2,43 Гц, 1 Н), 9,18 (д, J=2,21 Гц, 1 Н), 11,61 (шир. с, 1 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 490,9

Приклад 333

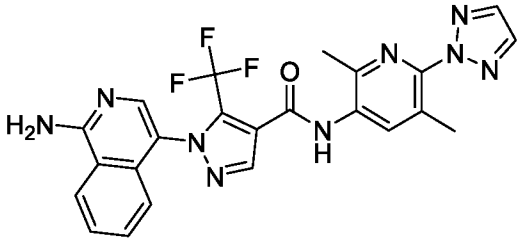
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 333



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,48 (с, 1 H), 9,54 (шир. с, 1 H), 8,72 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,30 (с, 1 H), 8,05 (с, 1 H), 8,01 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,87 (т, J=7,72 Гц, 1 H), 7,76 (с, 1 H), 7,05 (шир. д, J=8,16 Гц, 1 H), 6,73 (с, 1 H), 3,90 (с, 3 H), 2,49 (шир. с, 3 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 526,9

Приклад 334

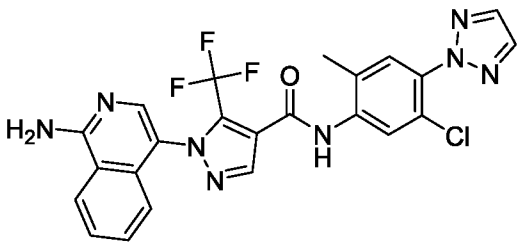
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 334



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,59 (с, 1H), 9,69 (шир. с, 2H), 8,78 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,13 (с, 2H), 8,08–8,02 (м, 2H), 7,91 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,50 (шир. с, 2H), 2,50–2,49 (м, 1H), 2,23 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 494,0

Приклад 335

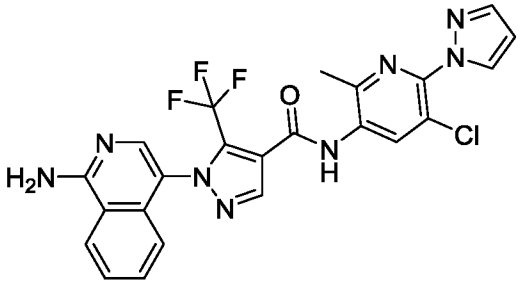
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 335



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,48 (с, 1 H), 8,98 (шир. с, 2 H), 8,65 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 8,15 (с, 2 H), 7,90–7,96 (м, 1 H), 7,86 (с, 1 H), 7,80 (т, J=7,39 Гц, 1 H), 7,66 (с, 1 H), 7,04 (шир. д, J=8,16 Гц, 1 H), 2,36 (с, 3 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 512,9

Приклад 336

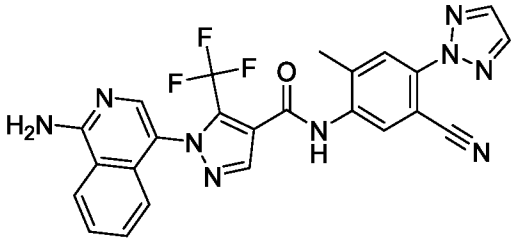
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 336



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,53 (с, 3 H), 6,55 (дд, J=2,43, 1,76 Гц, 1 H), 6,94 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 7,50 (с, 2 H), 7,57–7,63 (м, 1 H), 7,69–7,75 (м, 1 H), 7,80 (д, J=1,10 Гц, 1 H), 7,97 (с, 1 H), 8,26 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,29–8,37 (м, 2 H), 8,46 (с, 1 H) 10,53 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 513,1

Приклад 337

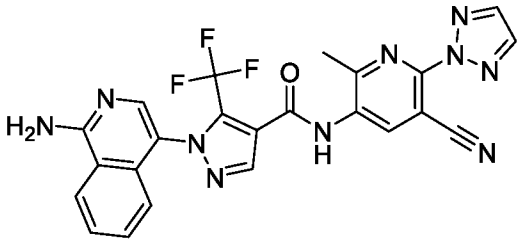
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 337



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,50 (с, 1 H), 9,09–9,43 (м, 2 H), 8,67 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,22–8,30 (м, 1 H), 8,27 (с, 2 H), 8,14 (с, 1 H), 8,05 (с, 1 H), 7,95–8,01 (м, 1 H), 7,84 (т, J=7,61 Гц, 1 H), 7,05 (шир. д, J=8,38 Гц, 1 H), 2,47 (шир. с, 3 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 504,1

Приклад 338

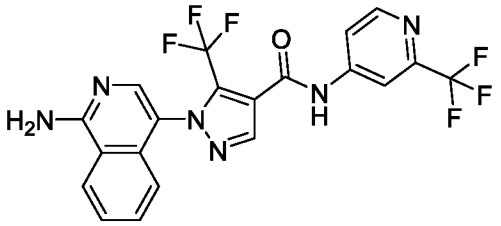
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 338



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,89 (с, 1 H) 9,32 (шир. с, 2 H), 8,70–8,75 (м, 1 H), 8,66 (д, J=8,60 Гц, 2 H), 8,32 (с, 2 H), 8,30 (с, 1 H), 7,96–8,02 (м, 1 H), 7,85 (т, J=7,61 Гц, 1 H), 7,07 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 2,68 (с, 3 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 505,1

Приклад 339

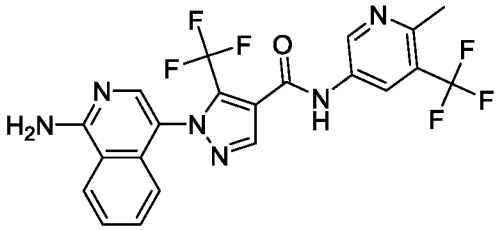
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 339



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,05 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 7,84–7,91 (м, 1 H), 7,97–8,03 (м, 2 H), 8,28 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,66–8,74 (м, 2 H), 9,37 (шир. с, 2 H), 11,42 (с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 467,1

Приклад 377

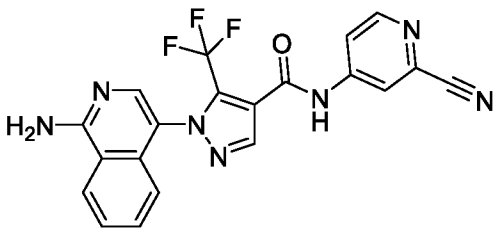
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(6-метил-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 377



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,31 (с, 1 H), 9,23–10,37 (м, 2 H), 9,07 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,77 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 8,58 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 8,35 (с, 1 H), 7,97–8,05 (м, 1 H), 7,83–7,91 (м, 1 H), 7,02 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 2,60 (д, J=1,54 Гц, 3 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 480,9

Приклад 340

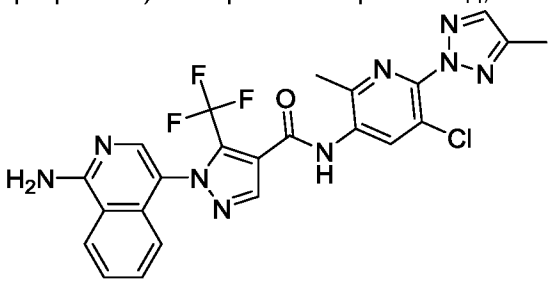
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(2-ціанопіридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 340



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 7,06 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,86–7,92 (м, 1 H), 7,99–8,08 (м, 2 H), 8,35 (д, J=3,53 Гц, 2 H), 8,66–8,72 (м, 2 H), 8,76 (шир. д, J=8,60 Гц, 1 H), 9,64 (шир. с, 2 H), 11,59 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 424,0

Приклад 341

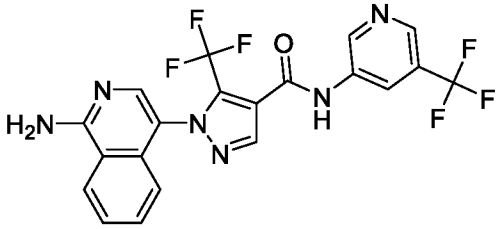
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 341



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,36 (с, 3 H), 2,53 (с, 3 H), 6,97 (шир. д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,56–7,73 (м, 1 H), 7,81 (шир. с, 1 H), 7,93 (с, 1 H), 8,08 (шир. с, 1 H), 8,00–8,10 (м, 1 H), 8,11–8,26 (м, 1 H), 8,38 (с, 1 H), 8,46 (шир. с, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 10,63 (с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 527,9

Приклад 342

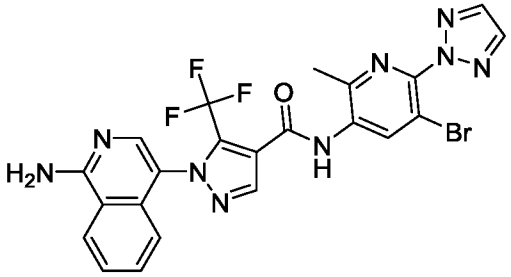
1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 342



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,92 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,51 (с, 2 H), 7,56–7,65 (м, 1 H), 7,67–7,78 (м, 1 H), 7,98 (с, 1 H), 8,41 (шир. с, 1 H), 8,48 (с, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,76 (с, 1 H), 9,13 (с, 1 H), 11,14 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 466,9

Приклад 343

1-(1-Аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 343

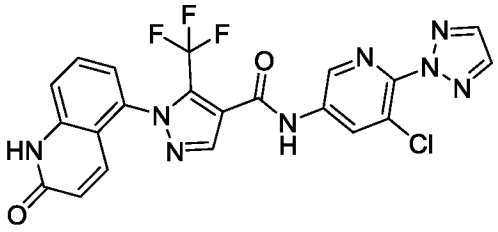


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 10,71 (с, 1 H), 9,36 (шир. с, 2 H), 8,68 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 8,50 (с, 1 H), 8,28 (с, 1 H), 8,11–8,18 (м, 2 H), 7,94–8,02 (м, 1 H), 7,84 (т, J=7,72 Гц, 1 H), 7,04 (д, J=8,38 Гц, 1 H), 2,51 (с, 3 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 557,9

Після виконання процедур, описаних у прикладі 112 або 113 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані вказані нижче сполуки.

Приклад 344

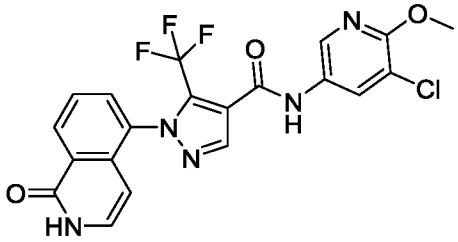
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 344



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 6,61 (д, J=9,70 Гц, 1 H), 7,08 (д, J=9,70 Гц, 1 H), 7,38 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,64–7,73 (м, 1 H), 8,17 (с, 2 H), 8,53 (с, 1 H), 8,65 (с, 1 H), 8,83 (с, 1 H), 11,26 (с, 1 H), 12,18 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 501,1

Приклад 345

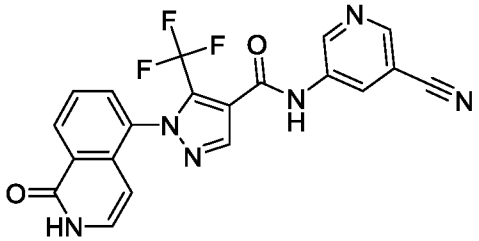
N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 345



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,94 (с, 3 H), 5,65 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,25–7,32 (м, 1 H), 7,67 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,90–7,96 (м, 1 H), 8,27 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 8,38–8,47 (м, 3 H), 10,74 (с, 1 H), 11,62 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 463,9

Приклад 346

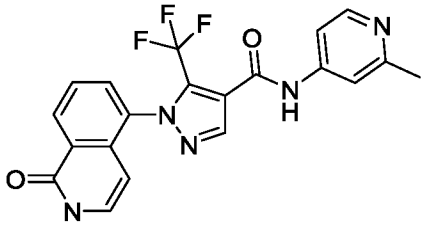
N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 346



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,64 (шир. д, J=5,1 Гц, 1H), 11,31 (с, 1H), 9,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,79 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,68–8,63 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,32–7,25 (м, 1H), 5,66 (д, J=7,3 Гц, 1H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 425,1

Приклад 347

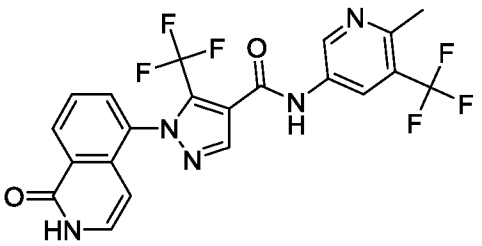
N-(2-метилпіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 347



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,69 (с, 3 H), 5,66 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 7,25–7,31 (м, 1 H), 7,67 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,94 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 8,09 (дд, J=6,73, 2,09 Гц, 1 H), 8,21 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,43 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,63 (д, J=6,84 Гц, 1 H), 8,71 (с, 1 H), 11,65 (шир. д, J=5,51 Гц, 1 H), 11,98 (с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 414,3

Приклад 348

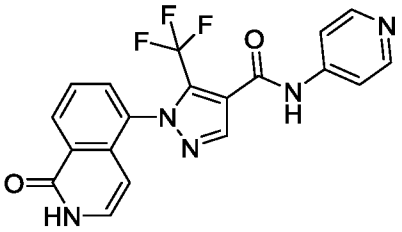
N-(6-метил-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 348



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,61 (шир. д, J=5,51 Гц, 1 H), 11,05 (с, 1 H), 8,99 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,50 (с, 2 H), 8,40 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 7,91 (дд, J=7,61, 0,99 Гц, 1 H), 7,64 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,26 (дд, J=7,28, 5,95 Гц, 1 H), 5,62 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 2,59 (д, J=1,54 Гц, 3 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 481,9

Приклад 349

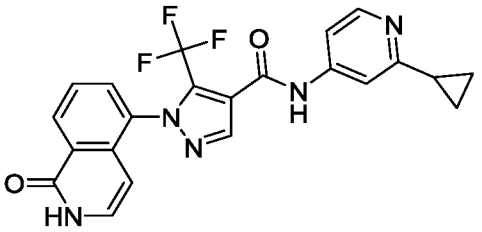
1-(1-Оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-N-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 349



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,66 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,29 (шир. д, J=6,84 Гц, 1 H), 7,63–7,75 (м, 3 H), 7,93 (д, J=6,84 Гц, 1 H), 8,44 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,47–8,54 (м, 3 H), 10,93 (шир. с, 1 H), 11,64 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 399,9

Приклад 350

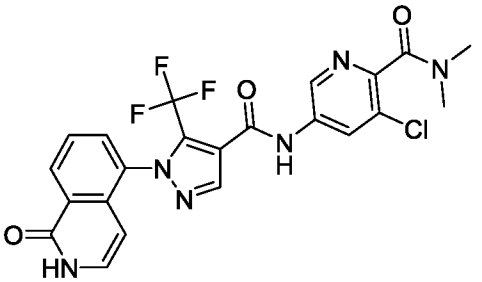
N-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 350



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)δ бч/млн 1,04–1,16 (м, 2 H), 1,27–1,37 (м, 2 H), 2,38 (шир. с, 1 H), 5,63 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,27 (дд, J=7,28, 6,17 Гц, 1 H), 7,65 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,87–7,97 (м, 2 H), 8,03 (шир. с, 1 H), 8,42 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,53 (д, J=6,61 Гц, 1 H), 8,67 (шир. с, 1 H), 11,63 (шир. д, J=5,51 Гц, 1 H), 11,83 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 440,2

Приклад 351

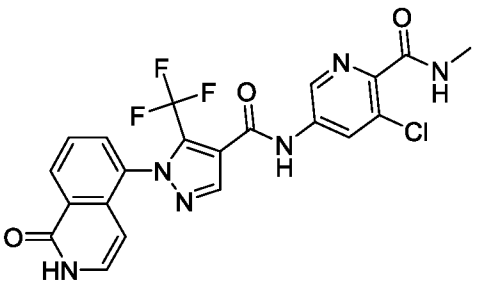
3-Хлор-N, N-диметил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід, сполука 351



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,64 (шир. д, J=5,3 Гц, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,43 (дд, J=2,8, 4,8 Гц, 2H), 7,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, J=6,5 Гц, 1H), 5,65 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,78 (с, 3H). РХ-МС: (EP, m/z): $[M+1]^+$ 505,1

Приклад 352

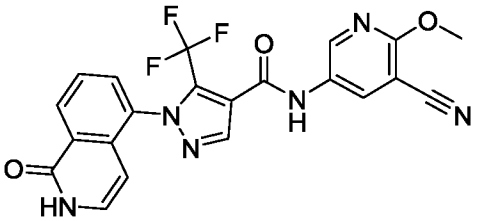
3-Хлор-N-метил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід, сполука 352



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,64 (шир. д, J=5,7 Гц, 1H), 11,24 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,61–8,52 (м, 2H), 8,47–8,38 (м, 2H), 7,94 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,35–7,23 (м, 1H), 5,66 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,78 (д, J=4,9 Гц, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 490,9

Приклад 428

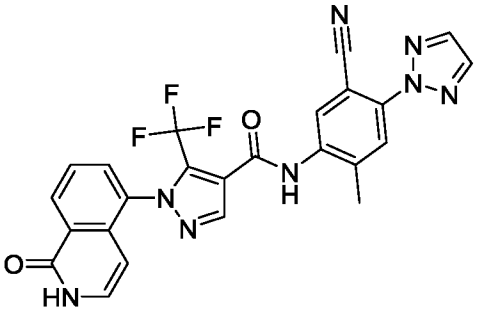
N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 428



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,58 (шир. с, 1 H), 10,85 (шир. с, 1 H), 8,65 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,49 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,44 (с, 1 H), 8,40 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,90 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 7,63 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,25 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 5,61 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 3,97 (с, 3 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 455,0

Приклад 446

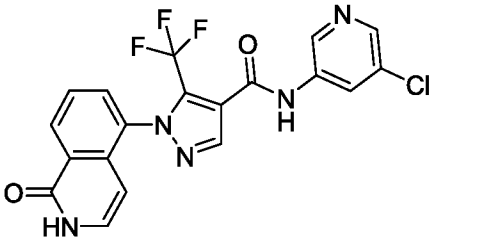
N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 446



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,48 (с, 3 H), 5,69 (д, J=7,06 Гц, 1 H), 7,30 (дд, J=7,28, 6,17 Гц, 1 H), 7,68 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,94 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 8,07 (с, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 8,29 (с, 2 H), 8,45 (д, J=7,72 Гц, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 10,44 (с, 1 H), 11,63 (шир. д, J=6,17 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 504,9

Приклад 353

N-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 353

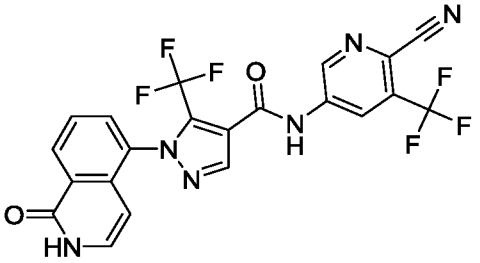


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,63 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 7,27 (шир. д, J=7,50 Гц, 1 H), 7,65 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,89–7,94 (м, 1 H), 8,34 (т, J=2,21 Гц, 1 H), 8,38–8,43 (м, 2 H), 8,47 (с, 1 H), 8,77 (д, J=2,21 Гц, 1 H), 10,96 (шир. с, 1 H), 11,61 (шир. с, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]$^+$ 433,9

Приклад 354

N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-

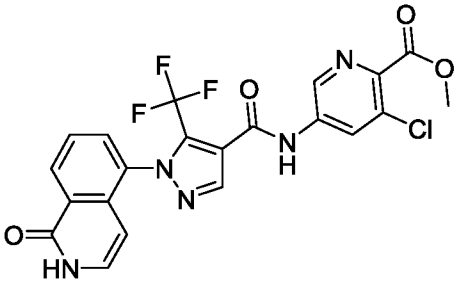
(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 354



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,61 (шир. д, J=5,51 Гц, 1 H), 11,57 (с, 1 H), 9,24 (д, J=1,76 Гц, 1 H), 8,78 (д, J=1,98 Гц, 1 H), 8,56 (с, 1 H), 8,41 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 7,92 (д, J=6,84 Гц, 1 H), 7,64 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,26 (т, J=6,50 Гц, 1 H), 5,61 (д, J=7,28 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 492,9

Приклад 355

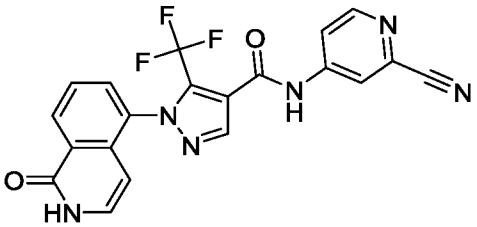
Метил 3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат, сполука 355



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,64 (шир. д, J=5,3 Гц, 1H), 11,27 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, J=6,5 Гц, 1H), 5,65 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 491,9

Приклад 356

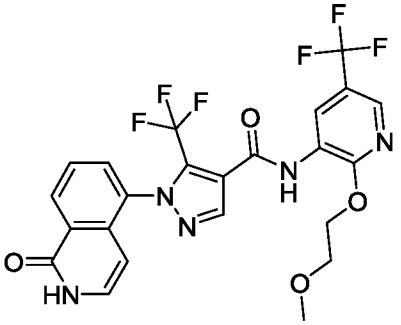
N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 356



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,65 (шир. д, J=4,8 Гц, 1H), 11,44 (с, 1H), 8,67 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=2,0, 5,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (шир. т, J=6,4 Гц, 1H), 5,66 (д, J=7,3 Гц, 1H). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 425,1

Приклад 357

N-(2-(2-метоксіетокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 357

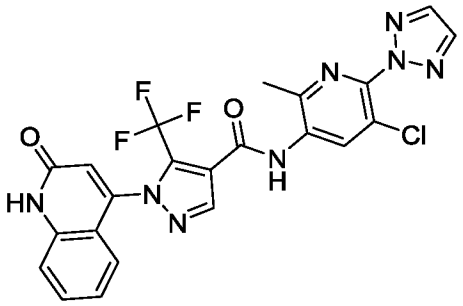


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 11,64 (шир. д, J=5,5 Гц, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,46–8,39 (м, 3H), 7,93 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (т, J=6,5 Гц, 1H), 5,72 (шир. д,

J=7,3 Гц, 1H), 4,63–4,55 (м, 2H), 3,79–3,70 (м, 2H), 3,30 (с, 3H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 541,9

Приклад 358

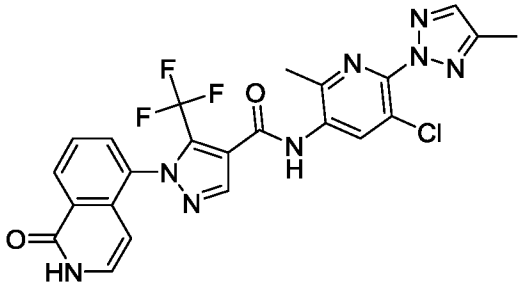
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 358



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 12,37 (1 H, шир. с), 10,65 (1 H, с), 8,59 (1 H, с), 8,40 (1 H, с), 8,16 (2 H, с), 7,57–7,69 (1 H, м), 7,45 (1 H, д, J=8,16 Гц), 7,21 (1 H, т, J=7,72 Гц), 6,92 (1 H, с), 6,85 (1 H, д, J=7,94 Гц), 2,53 (3 H, с). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 514,9

Приклад 359

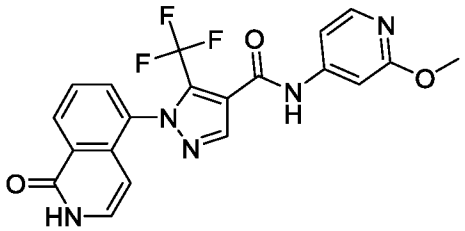
N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 359



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,35 (с, 3 H), 2,51 (с, 3 H), 5,65 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 7,27 (т, J=6,62 Гц, 1 H), 7,65 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,86–7,96 (м, 2 H), 8,34–8,45 (м, 2 H), 8,51 (с, 1 H), 10,58 (с, 1 H), 11,61 (шир. д, J=4,85 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 528,9

Приклад 360

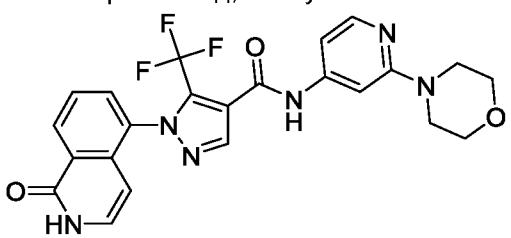
N-(2-метоксипіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 360



^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,89 (с, 3 H), 5,63 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,21–7,30 (м, 1 H), 7,36–7,44 (м, 2 H), 7,63 (т, J=7,83 Гц, 1 H), 7,90 (д, J=7,50 Гц, 1 H), 8,13 (д, J=5,95 Гц, 1 H), 8,40 (д, J=7,94 Гц, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 11,22 (шир. с, 1 H), 11,62 (шир. д, J=5,29 Гц, 1 H). РХ-МС: (ЕР, m/z): [M+1]+ 429,9

Приклад 361

N-(2-морфолінопіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 361

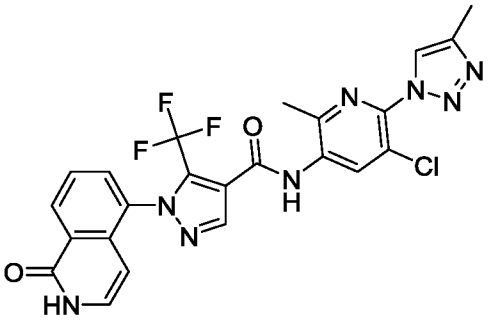


^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 3,59–3,67 (м, 4 H), 3,75–3,83 (м, 4 H), 5,67 (д, J=7,28 Гц, 1 H), 7,30 (дд, J=7,28, 5,95 Гц, 1 H), 7,42 (дд, J=6,95, 1,65 Гц, 1 H), 7,68 (т, J=7,94 Гц, 1 H), 7,86 (д, J=1,54 Гц, 1 H), 7,95 (дд, J=7,50, 1,10 Гц, 1 H), 8,07 (д, J=6,84 Гц, 1 H), 8,45 (д, J=7,94 Гц, 1 H),

8,73 (с, 1 Н), 11,63–11,74 (м, 2 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 485,0

Приклад 362

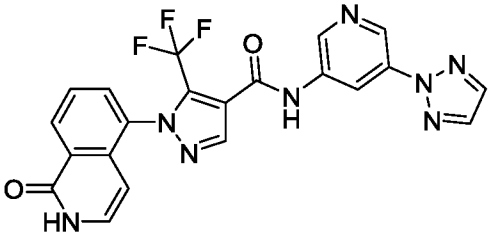
N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 362



^{1}Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 2,26 (с, 3 Н), 2,59 (с, 3 Н), 5,70 (д, J=7,53 Гц, 1 Н), 7,31 (т, J=6,65 Гц, 1 Н), 7,69 (т, J=7,78 Гц, 1 Н), 7,76 (с, 1 Н), 7,95 (д, J=7,78 Гц, 1 Н), 8,45 (д, J=8,78 Гц, 1 Н), 8,53 (д, J=11,80 Гц, 2 Н), 10,64 (с, 1 Н), 11,65 (шир. д, J=5,27 Гц, 1 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 528,9

Приклад 363

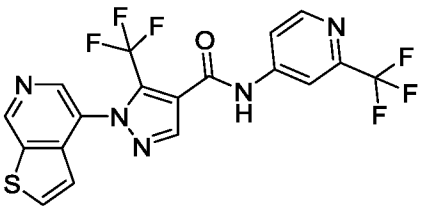
N-(5-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 363



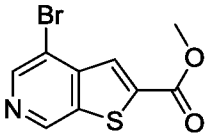
^{1}Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 5,68 (д, J=7,28 Гц, 1 Н), 7,31 (дд, J=7,28, 5,95 Гц, 1 Н), 7,68 (т, J=7,83 Гц, 1 Н), 7,96 (д, J=7,50 Гц, 1 Н), 8,25 (с, 2 Н), 8,45 (д, J=7,94 Гц, 1 Н), 8,57 (с, 1 Н), 8,94 (д, J=2,21 Гц, 1 Н), 8,99 (т, J=2,09 Гц, 1 Н), 9,04 (д, J=2,20 Гц, 1 Н), 11,15 (с, 1 Н), 11,65 (шир. д, J=5,51 Гц, 1 Н). РХ-МС: (ЕР, m/z): $[M+1]^+$ 466,9

Приклад 364

1-(Тієно[2,3-с]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 364



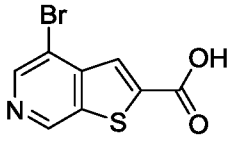
A. Метил 4-бромтієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат, 364a



, 364a

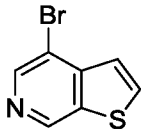
До розчину 3,5-дибромізонікотинальдегіду (15 г, 56,63 ммоль) у THF (80 мл) додавали метил 2-меркаптоацетат (6,4 г, 60,3 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Потім суміш нагрівали до 25 °С, додатково перемішували протягом1 год. і до суміші додавали Cs_2CO_3 (18,45 г, 56,63 ммоль). Після цього суміш перемішували при кт протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт очищали за допомогою FCC (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 80:20). Розчинники концентрували з отриманням неочищених продуктів у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (15 г, 97,3 %).

B. 4-Бромтієно[2,3-с]піридин-2-карбонова кислота, 364b


, 364b

До розчину метил 4-бромтієно[2,3-c]піридин-2-карбоксилату (15 г, 55,123 ммоль) у THF/H_2O=1:1 (20 мл) додавали гідроксид літію (2,640 г, 110,246 ммоль). Суміш піддавали реакції при кімнатній температурі протягом 4 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску й до суміші додавали 30 мл H_2O. Суміш підкислювали до pH = 5 за допомогою 1 M хлористоводневої кислоти, тверду речовину фільтрували й промивали H_2O (30 мл × 2). Тверду речовину сушили в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (12 г, 84,3 %).

C. 4-Бромтієно[2,3-c]піридин, 364c


, сполука 364c

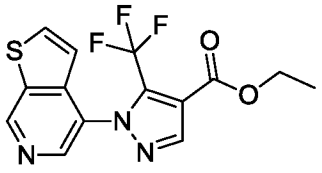
До оксидибензолу (120 мл) додавали 4-бромтієно[2,3-c]піридин-2-карбонову кислоту (11,9 г, 46,11 ммоль). Суміш перемішували при 230 °C протягом 8 год. Суміш очищали за допомогою FCC (петролейний етер/етилацетат = від 100:0 до 0:100). Розчинники концентрували з отриманням неочищеного продукту в вигляді твердої речовини блідо-сірого кольору (8 г, 81,0 %).

D. 4-Гідразинілтієно[2,3-c]піридин, 364d

, 364d

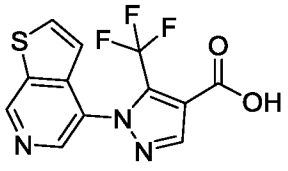
Димер паладію(II)(пі-цинаміл) хлориду (363,0 мг, 0,70 ммоль) і 4-(2-(ди((3S, 5S, 7S)-адамантан-1-іл)фосфін)феніл)морфолін (649,7 мг, 1,40 ммоль) додавали до діоксану (15 мл) і реакційну суміш негайно вакуумували з N_2. Отриманий розчин перемішували при кт в атмосфері N_2 протягом 10 хв. Після цього до реакційної посудини завантажували 2-метилпропан-2-олат (2,69 г, 28,03 ммоль) і 4-бромтієно[2,3-c]піридин (3 г, 14,01 ммоль). Посудину герметично закривали й вакуумували з N_2. Отриману реакційну суміш перемішували при кт протягом 5 хв і потім обробляли гідразин гідратом (701,5 мг, 4,01 ммоль) за допомогою шприца. Реакційну суміш перемішували при 50 °C в атмосфері N_2 протягом 1,5 год. Суміш фільтрували, а фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту в вигляді олії коричневого кольору (8 г).

E. Етил 1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилат, 364e


, 364e

Розчин, що складався з етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату, етил 2-(етоксиметилен)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноату (5,815 г, 24,21 ммоль), 4-гідразинілтієно[2,3-c]піридину (8 г, 48,421 ммоль) й етанолу (20 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Отриманий розчин концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з утворенням неочищеного продукту, який очищали за допомогою FCC (петролейний етер:етилацетат = від 100/0 до 70/30) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (6 г, 35,2 %) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. PXMC (IEP) m/z M+1: 342,2.

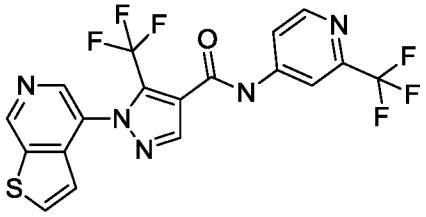
F. 1-(Тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонова кислота, 364f


, 364f

Гідроксид літію (679,7 мг, 28,38 ммоль) додавали до розчину етил 1-(тієно[2,3-c]піридин-4-

іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (5 г, 14,19 ммоль) у THF/H_2O=1:1 (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Розчинник концентрували в умовах зниженого тиску й до суміші додавали 30 мл H_2O. Розчин доводили до pH 5 шляхом додавання 1 М хлористоводневої кислоти й екстрагували етилацетатом (40 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрати концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням продукту в вигляді твердої речовини білого кольору (4,6 г, 97,1 %).

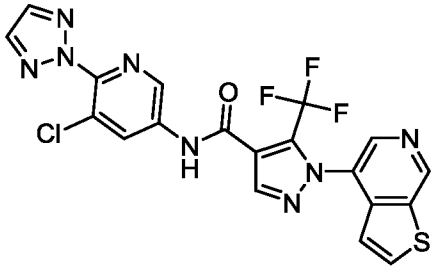
G. 1-(Тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 364



1-(1-Оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (2,25 г, 6,74 ммоль), 2-(трифторметил)піридин-4-амін (1,092 г, 6,74 ммоль), піридин (2,72 мл, 33,70 ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (10 мл) і додавали оксихлорид фосфору (2,47 мл, 26,96 ммоль). Суміш перемішували при 25 °C протягом 2 год. Додавали насич. $NaHCO_3$ (30 мл) і реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (40 мл × 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку в умовах зниженого тиску з отриманням неочищеного продукту, який очищали препаративною ВЕРХ (від 35 % до 60 % (об./об.) CH_3CN і H_2O з 0,05 % TFA). Чисті фракції збирали й доводили суміш до pH > 7 шляхом додавання водн. розчину $NaHCO_3$. Органічний розчинник концентрували в умовах зниженого тиску до осадження твердої речовини білого кольору з розчину. Білу тверду речовину збирали й сушили в умовах зниженого тиску з отриманням продукту (1,6 г, 51,9 %). РХМС (IEP) m/z M+1: 457,9. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,15 (1 H, д, J=5,73 Гц), 7,96 (1 H, дд, J=5,40, 1,87 Гц), 8,22 (1 H, д, J=1,76 Гц), 8,34 (1 H, д, J=5,51 Гц), 8,56 (1 H, с), 8,65 (1 H, с), 8,69 (1 H, д, J=5,73 Гц), 9,52 (1 H, с), 11,26 (1 H, шир. с).

Приклад 447

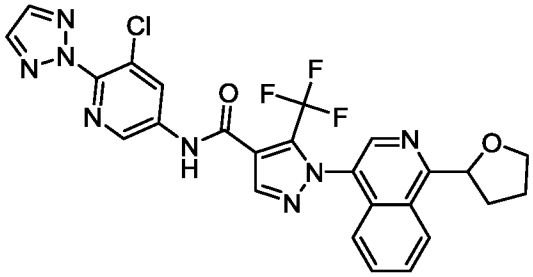
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 447



Після виконання процедури, описаної в прикладі 364 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, була одержана сполука 447. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{10}ClF_3N_8OS$ 490,1 отримане m/z 491,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1 H) 8,16 (с, 2 H) 8,35 (д, J=5,7 Гц, 1 H) 8,51 (с, 1 H) 8,66 (с, 1 H) 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H) 8,71–8,75 (м, 1 H) 9,52 (с, 1 H)

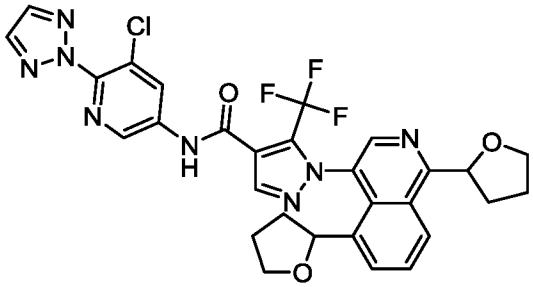
Приклад 365 і приклад 366

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 365



, і

1-(1,5-біс(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 366



Суміш THF (1800 мг, 25 ммоль), CH_3CN (2,5 мл), H_2O (2,5 мл), N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (242,5 мг, 0,5 ммоль), TFA (0,038 мл, 0,5 ммоль) і персульфату амонію (228 мг, 1 ммоль) відважували до флакону місткістю 10 мл. Послідовно додавали $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (11,2 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш дегазували протягом 15 хв і посудину герметично закривали. Реакційну суміш перемішували при опроміненні синім світлодіодом при кт протягом 1 год. Реакційну суміш виливали в воду й екстрагували DCM. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 5 мкм, 30 × 250 мм, рухома фаза: розчин 0,25 % NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN) з отриманням сполуки 365 (44 мг, 16 %) і сполуки 366 (46 мг, 15 %).

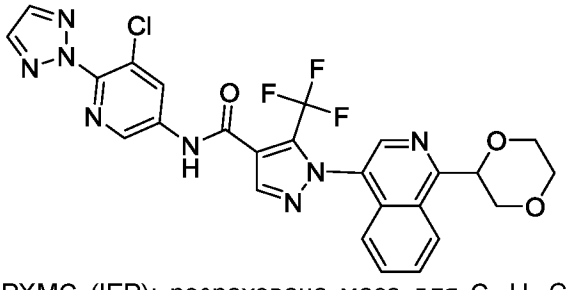
Сполука 365. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1; отримане m/z 555,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 2,08–2,25 (м, 2 H), 2,49 (шир. с, 2 H), 4,01–4,12 (м, 1 H), 4,12–4,26 (м, 1 H), 5,79 (т, J=7,1 Гц, 1 H), 7,21–7,26 (м, 1 H), 7,65–7,77 (м, 2 H), 7,93 (с, 2 H), 8,23 (с, 1 H), 8,44 (шир. с, 1 H), 8,53 (с, 1 H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 9,22 (с, 1 H).

Сполука 366. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{24}ClF_3N_8O_3$ 624,2; отримане m/z 625,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,74–1,84 (м, 1 H), 1,91–2,07 (м, 2 H), 2,07–2,25 (м, 2 H), 2,34–2,44 (м, 1 H), 2,44–2,62 (м, 2 H), 3,92–4,00 (м, 1 H), 4,02–4,11 (м, 2 H), 4,19 (шир. с, 1 H), 5,01 (к, J=6,5 Гц, 1 H), 5,77 (шир. т, J=6,9 Гц, 1 H), 7,21 (д, J=6,9 Гц, 1 H), 7,64 (т, J=8,0 Гц, 1 H), 7,94 (с, 2 H), 8,22 (с, 1 H), 8,43 (шир. с, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 8,54 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,81 (шир. с, 1 H).

Після виконання процедури, описаної в прикладі 365 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані вказані нижче сполуки.

Приклад 367

1-(1-(1,4-Діоксан-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 367

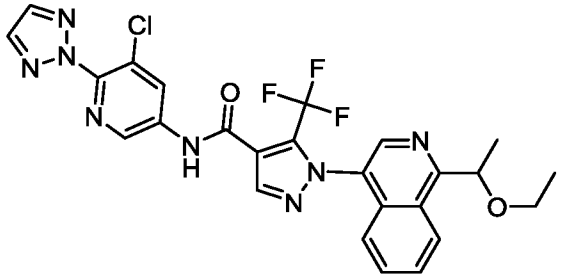


РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_3$ 570,1; отримане m/z 571,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,70 (тд, J=11,6, 2,8 Гц, 1 H), 3,85 (дд, J=11,8, 2,0 Гц, 1 H), 3,92

(дд, J=11,6, 2,2 Гц, 1 Н), 4,09 (тд, J=11,5, 2,6 Гц, 1 Н), 4,21 (д, J=6,1 Гц, 2 Н), 5,44–5,52 (м, 1 Н) 7,27 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,84–7,91 (м, 1 Н),7,92–7,99 (м, 1 Н), 8,19 (с, 2 Н), 8,60–8,67 (м, 2 Н), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 8,76 (с, 1 Н), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 11,29 (шир. с, 1 Н).

Приклад 368

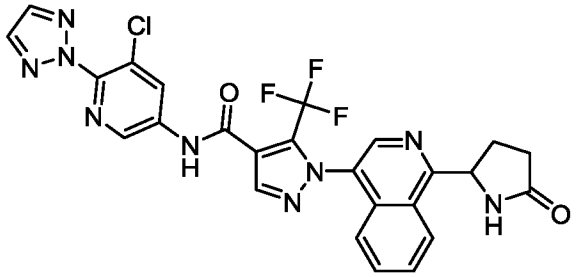
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-етоксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 368



РХМС (ІЕР): розрахована маса для $C_{25}H_{20}ClF_3N_8O_2$ 556,1; отримане m/z 557,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,12 (т, J=6,9 Гц, 3 Н), 1,66 (д, J=6,5 Гц, 3 Н), 3,36–3,47 (м, 1 Н), 3,48–3,67 (м, 1 Н), 5,34 (к, J=6,5 Гц, 1 Н), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,82–7,89 (м, 1 Н), 7,90–7,98 (м, 1 Н), 8,19 (с, 2 Н), 8,63 (с, 1 Н), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 8,74 (с, 1 Н), 8,80 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 11,36 (шир. с, 1 Н).

Приклад 369

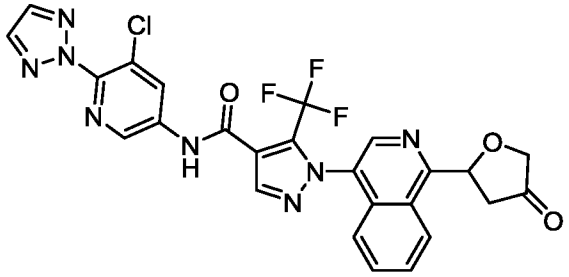
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(5-оксопіролідин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 369



РХМС (ІЕР): розрахована маса для $C_{25}H_{17}ClF_3N_9O_2$ 567,1 отримане m/z 568,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,09 (шир. д, J=13,8 Гц, 1 Н), 2,32 (шир. с, 2 Н), 2,65–2,86 (м, 1 Н), 5,82 (дд, J=8,3, 3,9 Гц, 1 Н), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 7,89 (тд, J=7,6, 1,0 Гц, 1 Н), 7,86–7,92 (м, 1 Н), 7,93–7,99 (м, 1 Н), 7,93–8,00 (м, 1 Н), 8,08 (с, 1 Н), 8,19 (с, 2 Н), 8,56 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 8,64 (с, 1 Н), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 8,78 (с, 1 Н), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 11,32 (шир. с, 1 Н).

Приклад 370

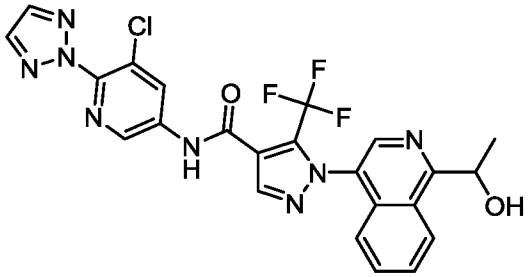
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 370



РХМС (ІЕР): розрахована маса для $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568,1 отримане m/z 569,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,96–3,08 (м, 1 Н), 4,17 (с, 1 Н), 4,07 (шир. с, 1 Н), 4,13 (с, 1 Н), 6,50 (с, 1 Н), 7,30 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 7,90–7,95 (м, 1 Н), 7,98 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1 Н), 8,19 (с, 2 Н), 8,64 (с, 1 Н), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 8,70 (с, 1 Н), 8,80 (с, 1 Н), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 11,29 (с, 1 Н).

Приклад 371

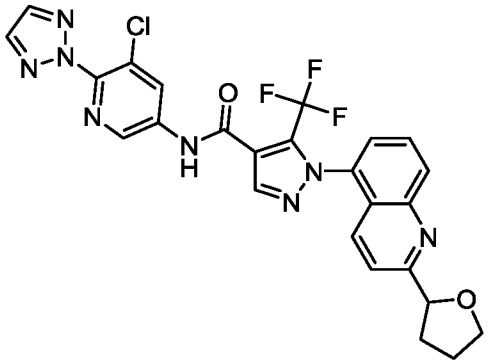
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 371



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1 отримане m/z 529,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,64 (д, J=6,5 Гц, 3 H), 5,61 (шир. с, 1 H), 5,66–5,74 (м, 1 H), 5,69 (шир. д, J=11,0 Гц, 1 H), 7,24 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,81–7,87 (м, 1 H), 7,89–7,94 (м, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,61 (с, 1 H), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,72 (с, 1 H), 8,77 (шир. с, 1 H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,30 (шир. с, 1 H).

Приклад 372

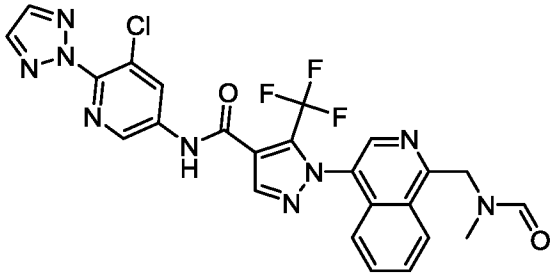
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 372



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1 отримане m/z 555,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,92–2,14 (м, 2 H), 2,41–2,49 (м, 1 H), 3,60 (септ, J=6,1 Гц, 1 H), 3,87–3,99 (м, 1 H), 3,99–4,15 (м, 1 H), 5,06–5,19 (м, 1 H), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 7,72–7,78 (м, 1 H), 7,85–7,90 (м, 1 H), 7,92–7,99 (м, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,27 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 11,27 (шир. с, 1 H).

Приклад 373

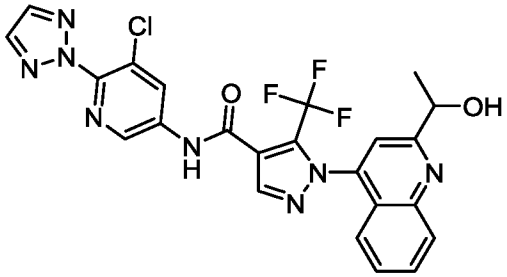
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-((N-метилформамідо)метил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 373



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 555,1 отримане m/z 556,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,75–3,10 (м, 3 H), 5,24 (шир. д, J=3,7 Гц, 1 H), 5,37 (с, 1 H), 7,29 (дд, J=8,3, 3,1 Гц, 1 H), 7,85–8,01 (м, 2 H), 8,19 (с, 2 H), 8,24–8,36 (м, 1 H), 8,52 (дд, J=8,3, 3,5 Гц, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,76 (д, J=12,6 Гц, 1 H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 11,29 (шир. с, 1 H).

Приклад 374

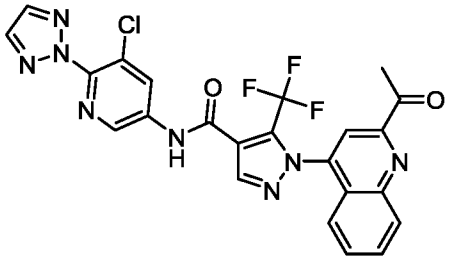
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(1-гідроксіетил)хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 374



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1 отримане m/z 529,1 $[M+H]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,51 (д, J=6,5 Гц, 3 H), 5,02 (дд, J=6,5, 4,5 Гц, 1 H), 5,79 (д, J=4,5 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,71 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,0 Гц, 1 H), 7,89–7,95 (м, 2 H), 8,16–8,21 (м, 3 H), 8,65 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,28 (шир. с, 1 H).

Приклад 375

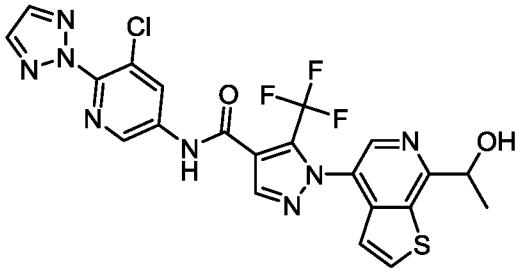
1-(2-Ацетилхінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 375



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 526,1 отримане m/z 527,2 $[M+H]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,86 (с, 3 H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,91 (тд, J=7,6, 1,0 Гц, 1 H), 8,04–8,09 (м, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,29 (с, 1 H), 8,41 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 8,67–8,70 (м, 2 H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 11,27 (с, 1 H).

Приклад 376

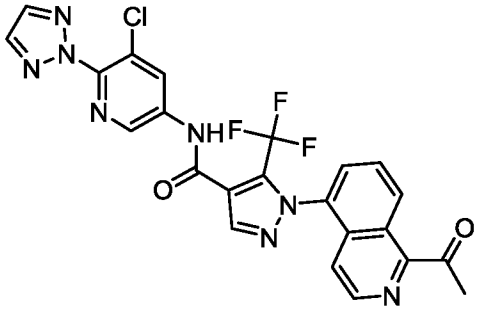
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(1-гідроксіетил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 376



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{14}ClF_3N_8O_2S$ 534,1; отримане m/z 535,1 $[M+H]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,55 (д, J=6,5 Гц, 3 H), 5,17 (кд, J=6,6, 4,5 Гц, 1 H), 6,21 (д, J=4,1 Гц, 1 H), 7,09 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,28 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,54–8,59 (м, 2 H), 8,67 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,26 (шир. с, 1 H).

Приклад 378

1-(1-Ацетилізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 378

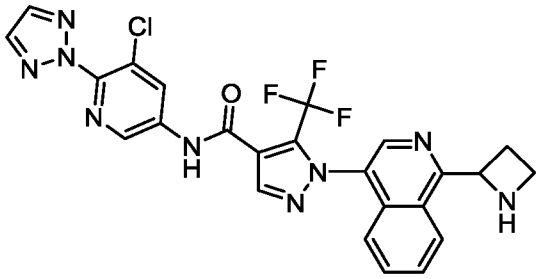


РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 526,1; отримане m/z 527,2 $[M+H]^+$. ^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,83 (с, 3 H), 7,28 (д, J=5,9 Гц, 1 H), 7,99 (дд, J=8,9, 7,3 Гц, 1 H), 8,18 (д, J=6,9 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,64 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,74 (д, J=6,1 Гц, 1 H),

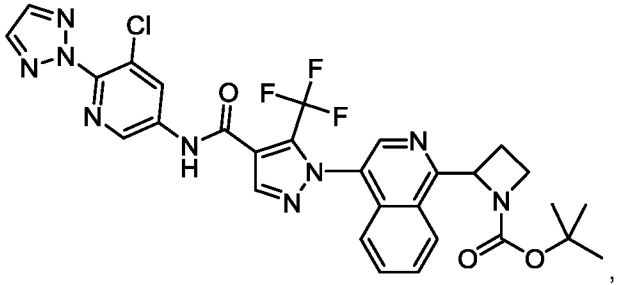
8,88 (д, J=2,1 Гц, 1 Н), 9,03 (дт, J=8,8, 1,1 Гц, 1 Н), 11,24 (шир. с, 1 Н).

Приклад 379

1-(1-(Азетидин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 379



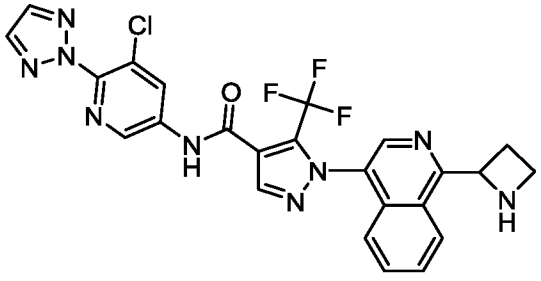
A. трет-Бутил 2-(4-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)азетидин-1-карбоксилат, сполука 379a



, 379a

Суміш трет-бутил азетидин-1-карбоксилату (236 мг, 1,5 ммоль), CH_3CN (2,5 мл), H_2O (2,5 мл), N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксаміду (242,5 мг, 0,5 ммоль), TFA (0,038 мл, 0,5 ммоль) і персульфату амонію (228 мг, 1 ммоль) відважували до флакону місткістю 10 мл. Послідовно додавали $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (11,2 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш дегазували протягом 15 хв і посудину герметично закривали. Реакційну суміш перемішували при опроміненні синім світлодіодом при кт протягом 1 год. Реакційну суміш виливали в воду й екстрагували DCM. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 50 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN) з отриманням сполуки 379a (240 мг, 75 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ 639,2; отримане m/z 640,2 $[M+H]^+$.

B. 1-(1-(Азетидин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 379



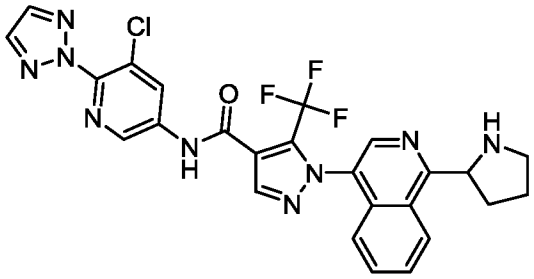
Суміш трет-бутил 2-(4-(4-((5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (240 мг, 0,375 ммоль), TFA (2 мл) і DCM (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку. Залишок розчиняли в воді й підлужнювали за допомогою K_2CO_3. Водні шари екстрагували DCM, органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в діізопропіловому етері, збирали тверду речовину фільтрацією, відфільтровували й сушили з отриманням продукту (74 мг, 35,5 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1; отримане m/z 540,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,55–2,79 (м, 1 Н), 2,89–3,05 (м, 1 Н), 3,54–3,62 (м, 1 Н), 3,67–3,79 (м, 1 Н), 5,81 (шир. т, J=7,7 Гц, 1 Н), 7,30 (шир. д, J=8,1 Гц, 1 Н), 7,81–7,90 (м, 1 Н), 7,91–7,99 (м, 1 Н), 8,20 (с, 2 Н), 8,29 (шир. д, J=8,5 Гц, 1 Н), 8,63 (с, 1 Н), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 8,81 (с, 1 Н), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 11,28 (шир. с, 1 Н).

Після виконання процедури, описаної в прикладі 379 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання

температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 380

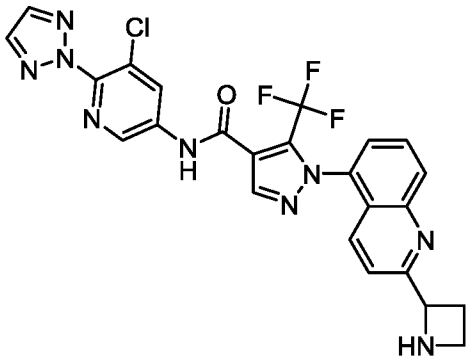
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(піролідин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 380



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{19}ClF_3N_9O$ 553,1; отримане m/z 554,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,81–2,01 (м, 3 H), 2,44–2,50 (м, 1 H), 2,98–3,07 (м, 1 H), 3,26–3,28 (м, 1 H), 5,23 (шир. с, 1 H), 7,28 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,83–7,92 (м, 1 H), 7,92–8,01 (м, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,59 (шир. д, J=7,7 Гц, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,74 (с, 1 H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 11,27 (шир. с, 1 H).

Приклад 381

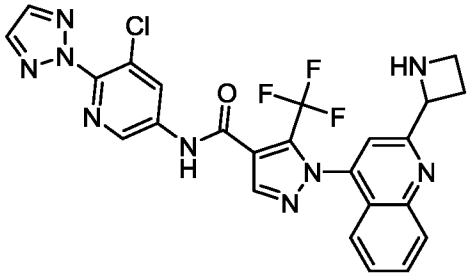
1-(2-(Азетидин-2-іл)хінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 381



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1 отримане m/z 540,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,31–2,47 (м, 1 H), 2,64–2,81 (м, 1 H), 3,54–3,66 (м, 1 H), 3,73 (к, J=8,0 Гц, 1 H), 5,15 (т, J=7,9 Гц, 1 H), 7,65 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 7,82–8,03 (м, 3 H), 8,18–8,22 (м, 2 H), 8,27 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1 H).

Приклад 382

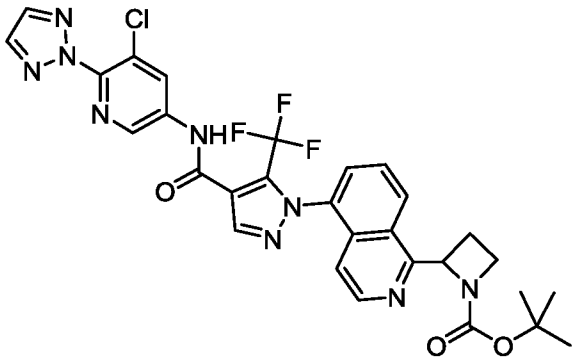
1-(2-(Азетидин-2-іл)хінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 382



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1; отримане m/z 540,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,32–2,45 (м, 1 H), 2,72 (ддт, J=14,9, 8,2, 4,1, 4,1 Гц, 1 H), 3,35–3,38 (м, 1 H), 3,69–3,82 (м, 1 H), 5,21 (т, J=8,1 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 7,70 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,0 Гц, 1 H), 7,91 (ддд, J=8,4, 7,0, 1,2 Гц, 1 H), 8,07 (с, 1 H), 8,15–8,20 (м, 3 H), 8,67 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 11,29 (шир. с, 1 H).

Приклад 383

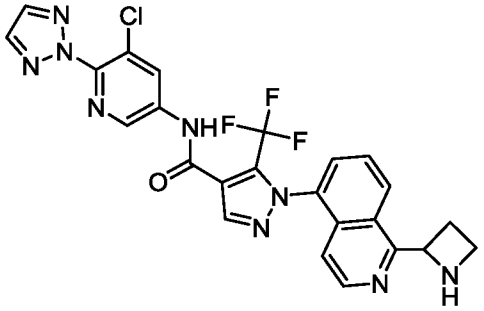
трет-Бутил 2-(5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)азетидин-1-карбоксилат, сполука 383



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ 639,2; отримане m/z 640,2 $[M+H]^+$.

Приклад 384

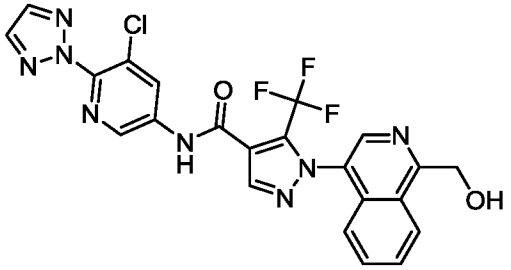
1-(1-(Азетидин-2-іл)ізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 384



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,1; отримане m/z 540,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,67 (шир. с, 1 H), 3,03–3,15 (м, 1 H), 3,80 (тд, J=9,1, 5,9 Гц, 1 H), 3,99–4,16 (м, 1 H), 6,22 (шир. т, J=7,9 Гц, 1 H), 7,10 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 7,92–8,00 (м, 1 H), 8,17 (с, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,38 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,67 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 11,29 (шир. с, 1 H).

Приклад 385

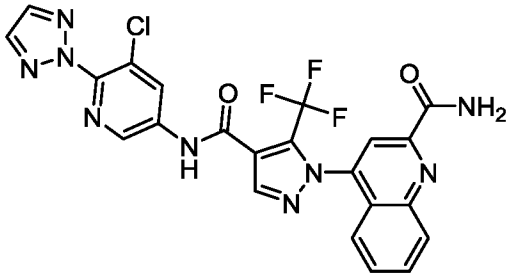
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(гідроксиметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 385



N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (242,5 мг, 0,5 ммоль), TFA (0,038 мл, 0,5 ммоль) і BPO (302 мг, 1 ммоль) відважували до флакону місткістю 10 мл із MeOH (2,5 мл). Послідовно додавали $(IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY))PF_6$ (11,2 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш дегазували протягом 15 хв і посудину герметично закривали. Реакційну суміш перемішували при опроміненні синім світлодіодом при кт протягом 1 год. Реакційну суміш виливали в воду й екстрагували DCM. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували до сухого залишку. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 50 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN) з отриманням сполуки 385 (12 мг, 4,7 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1; отримане m/z 515,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 5,17 (д, J=5,7 Гц, 2 H), 5,60–5,70 (м, 1 H), 7,26 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,82–7,89 (м, 1 H), 7,90–7,97 (м, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,58 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,71 (с, 1 H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,28 (шир. с, 1 H).

Приклад 386

4-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-2-карбоксамід; сполука 386

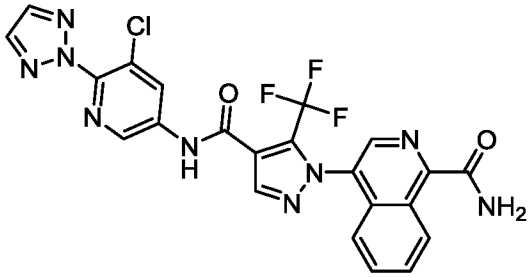


N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (485 мг, 1 ммоль), гептагідрат сульфату заліза (II) (139 мг, 0,5 ммоль), формамід (450,5 мг, 10 ммоль) і H_2SO_4 (147 мг, 1,5 ммоль) перемішували в CH_3CN (5 мл) і воді (5 мл) при 50 °C. Повільно додавали перекис водню (0,486 мл, 0,35 г/мл, 5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 2 год. Реакційну суміш виливали в воду, доводили pH суміші до лужного рівня за допомогою K_2CO_3, й екстрагували реакційну суміш DCM/MeOH (90/10). Органічний шар концентрували. Отриманий залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 50 × 150 мм, рухома фаза: 0,5 % розчин NH_4Ac у воді + 10 % CH_3CN, CH_3CN) з отриманням сполуки 386 (65 мг, 12,3 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1; отримане m/z 528,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,87 (ддд, J=8,4, 7,0, 1,2 Гц, 1 H), 7,99–8,08 (м, 2 H), 8,19 (с, 2 H), 8,33 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 8,35 (с, 1 H), 8,48 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 8,67–8,70 (м, 2 H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,27 (шир. с, 1 H).

Після виконання процедури, описаної в прикладі 386 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 387

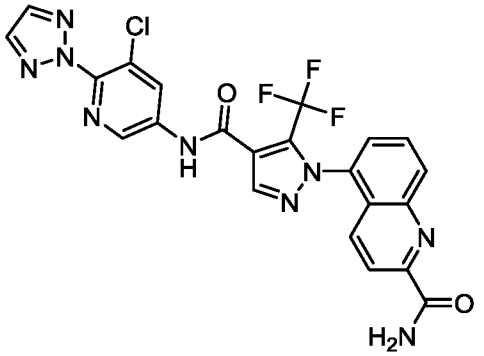
4-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-карбоксамід, сполука 387



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1; отримане m/z 528,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,32 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,87–7,93 (м, 1 H), 7,95–8,01 (м, 1 H), 8,02 (шир. с, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,43 (шир. с, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,85 (с, 1 H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,90 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 11,29 (с, 1 H).

Приклад 388

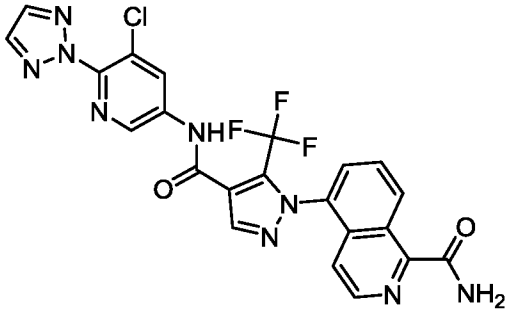
5-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-2-карбоксамід; сполука 388



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1 отримане m/z 528,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,02–8,05 (м, 1 H), 8,06–8,11 (м, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,28 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 8,37–8,45 (м, 2 H), 8,62 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,27 (шир. с, 1 H).

Приклад 389

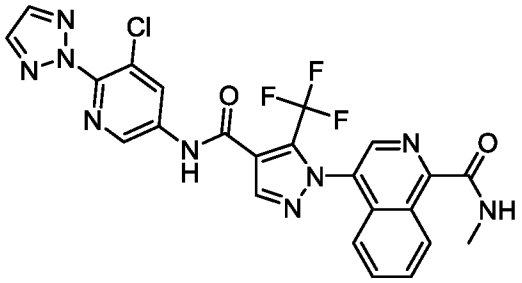
5-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-карбоксамід, сполука 389



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{13}ClF_3N_9O_2$ 527,1; отримане m/z 528,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,16–7,21 (м, 1 H), 7,95 (дд, J=8,7, 7,5 Гц, 2 H), 8,16 (д, J=6,5 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,36 (с, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 8,64 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 9,12–9,18 (м, 1 H), 11,27 (шир. с, 1 H).

Приклад 390

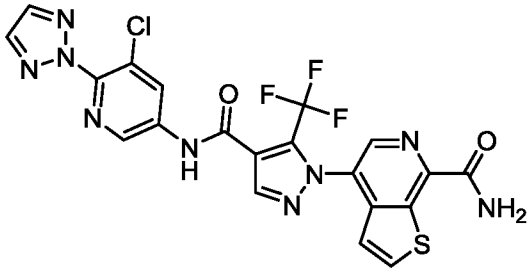
4-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N-метилізохінолін-1-карбоксамід, сполука 390



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{15}ClF_3N_9O_2$ 541,1 отримане m/z 542,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,93 (д, J=4,9 Гц, 3 H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,90 (ддд, J=8,4, 7,0, 1,2 Гц, 1 H), 7,98 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,4 Гц, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,66 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,86 (с, 1 H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,95 (дд, J=8,3, 1,0 Гц, 1 H), 9,01 (к, J=4,5 Гц, 1 H), 11,29 (с, 1 H).

Приклад 391

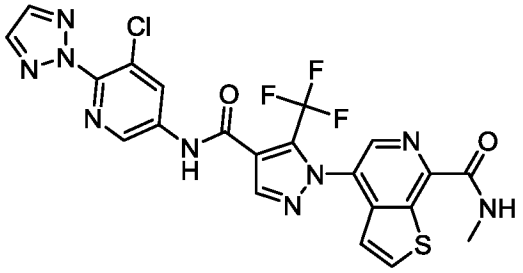
4-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід, сполука 391



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{11}ClF_3N_9O_2S$ 533; отримане m/z 534,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,21 (д, J=5,6 Гц, 1 H), 8,14 (шир. с, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,43 (д, J=5,6 Гц, 1 H), 8,60 (шир. с, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 8,81 (с, 1 H), 8,86 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 11,28 (шир. с, 1 H).

Приклад 392

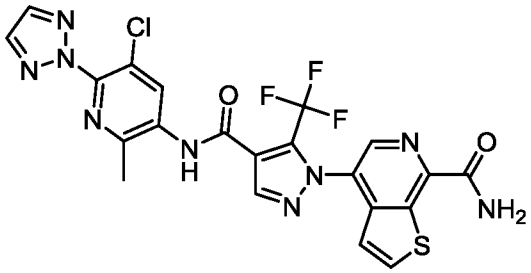
4-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N-метилтієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід, сполука 392



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{13}ClF_3N_9O_2S$ 547,1 отримане m/z 548 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,93 (д, J=4,8 Гц, 3 H), 7,21 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 8,81 (с, 1 H), 8,86 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 9,24 (к, J=4,5 Гц, 1 H), 11,28 (шир. с, 1 H).

Приклад 393

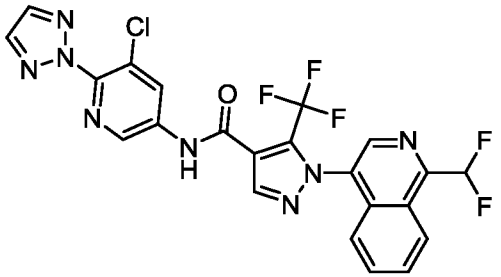
4-(4-((5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід, сполука 393



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{13}ClF_3N_9O_2S$ 547,1 отримане m/z 548 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,58 (с, 3 H), 7,24 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,13 (шир. с, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,40–8,48 (м, 2 H), 8,58 (с, 1 H), 8,67 (с, 1 H), 8,80 (с, 1 H).

Приклад 394

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(дифторметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 394

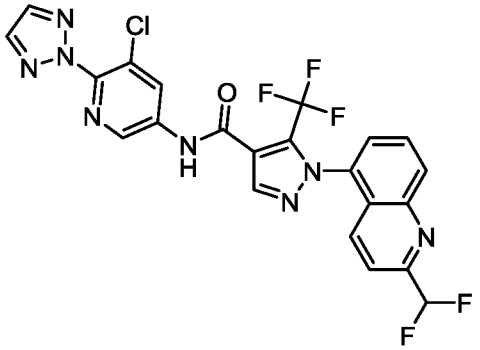


Суміш N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (242 мг, 0,5 ммоль), дифторметансульфінату цинку (400 мг, 1,35 ммоль), води (1 мл) і DCM (2,5 мл) перемішували при кт. Додавали TFA (0,038 мл, 0,5 ммоль). Повільно додавали трет-бутилгідропероксид (322 мг, 2,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Додатково додавали дифторметансульфінат цинку (400 мг, 1,35 ммоль) і трет-бутилгідропероксид (322 мг, 2,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш виливали в воду, суміш підлужнювали додаванням Na_2CO_3, й екстрагували суміш DCM (20 мл × 2). Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 30 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, MeOH). Чисті фракції концентрували й залишок перемішували в діізопропіловому етері, збирали тверду речовину фільтрацією, а потім сушили з отриманням сполуки 394 (39 мг, 14,6 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1; отримане m/z 535,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,62 (т, J=53,3 Гц, 1 H), 7,95–8,01 (м, 1 H), 8,01–8,07 (м, 1 H), 8,16 (с, 2 H), 8,58 (шир. д, J=8,1 Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,92 (с, 1 H).

Після виконання процедури, описаної в прикладі 394 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 395

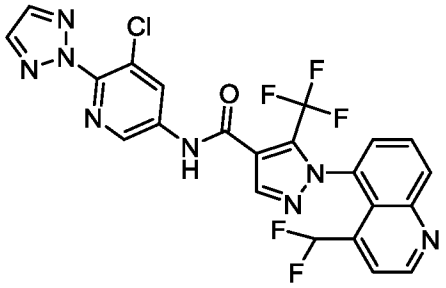
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 395



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1 отримане m/z 535,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,21 (т, J=54,7 Гц, 1 H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,98 (д, J=8,9 Гц, 1 H), 8,06–8,09 (м, 1 H), 8,09–8,13 (м, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,45 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 8,88 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 11,31 (с, 1 H).

Приклад 396

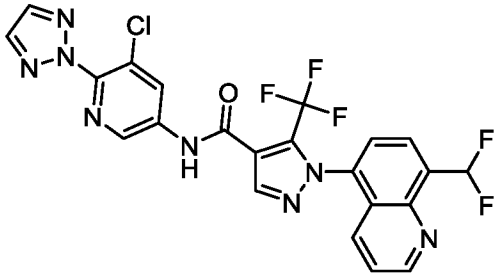
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 396



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1 отримане m/z 535,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 5,96–6,33 (м, 1 H), 7,91–7,96 (м, 1 H), 8,01 (дд, J=4,3, 2,6 Гц, 1 H), 8,03–8,10 (м, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,50 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1 H), 8,66 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 9,24 (д, J=4,5, 1 H), 11,25 (шир. с, 1 H).

Приклад 397

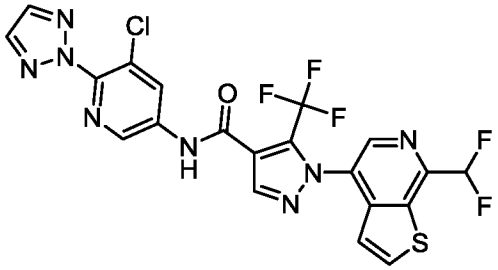
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 397



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1 отримане m/z 535,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,73–7,77 (м, 1 H), 7,79–8,12 (м, 3 H), 8,20 (с, 2 H), 8,26 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 9,17 (дд, J=4,3, 1,8 Гц, 1 H), 11,27 (шир. с, 1 H).

Приклад 398

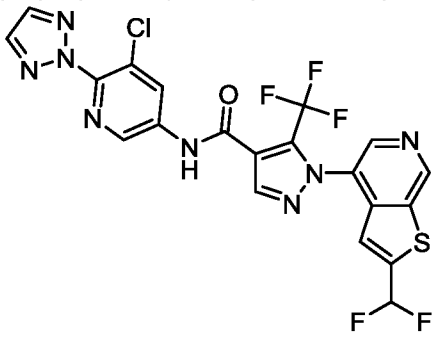
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 398



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{10}ClF_5N_8OS$ 540 отримане m/z 541 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,26–7,57 (м, 1 H), 7,32 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,50 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,65 (с, 1 H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,85–8,88 (м, 2 H), 11,27 (с, 1 H).

Приклад 399

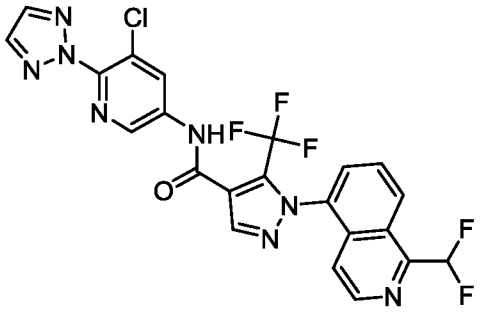
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 399



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{10}ClF_5N_8OS$ 540 отримане m/z 541,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,39–7,69 (м, 2 H), 8,19 (с, 2 H), 8,63 (с, 1 H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,82 (с, 1 H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 9,61–9,75 (м, 1 H), 11,26 (шир. с, 1 H).

Приклад 400

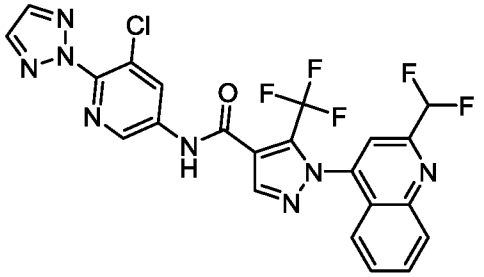
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(дифторметил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 400



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1; отримане m/z 535,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,28 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 7,55 (т, J=53,5 Гц, 1 H), 8,04 (дд, J=8,5, 7,7 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,25 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,66–8,74 (м, 3 H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,28 (шир. с, 1 H).

Приклад 401

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 401

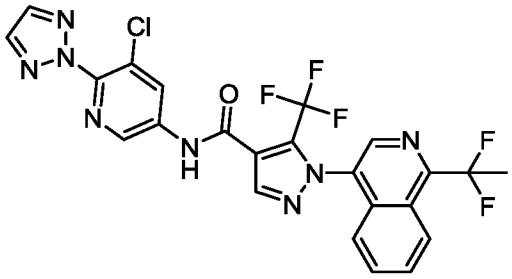


РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{12}ClF_5N_8O$ 534,1 отримане m/z 535,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,14–7,46 (м, 2 H), 7,89 (т, J=7,5 Гц, 1 H), 8,06 (т, J=7,7 Гц, 1 H), 8,20

(с, 2 H), 8,26 (с, 1 H), 8,35 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 8,68–8,73 (м, 2 H), 8,86–8,91 (м, 1 H), 11,27 (с, 1 H).

Приклад 402

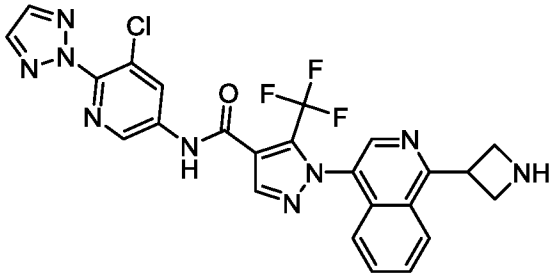
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1,1-дифторетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 402



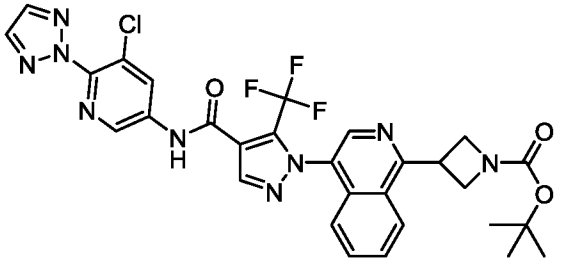
РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{14}ClF_5N_8O$ 548,1 отримане m/z 549,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,31 (т, J=19,9 Гц, 3 H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 7,95–8,01 (м, 1 H), 8,01–8,08 (м, 1 H), 8,17–8,27 (м, 2 H), 8,64 (с, 1 H), 8,63–8,67 (м, 1 H), 8,66 (шир. с, 1 H), 8,68 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,93 (с, 1 H), 11,30 (с, 1 H).

Приклад 403

1-(1-(Азетидин-3-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 403



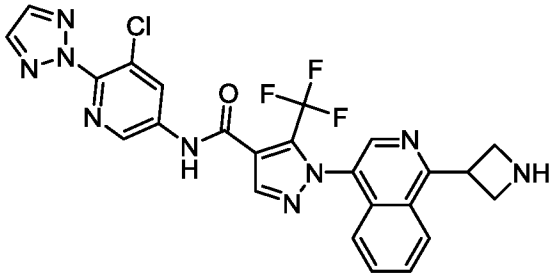
A. трет-Бутил 3-(4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)азетидин-1-карбоксилат, 403a



, 403a

Суміш 1-трет-бутоксикарбонілазетидин-3-іл)-трифторборату (289 мг, 1,1 ммоль), N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (242 мг, 0,5 ммоль), нітрату срібла (34 мг, 0,2 ммоль), персульфату амонію (1141 мг, 5 ммоль) і TFA (0,0383 мл, 0,5 ммоль) перемішували в діоксані (5 мл) і воді (5 мл) у герметично закритій пробірці. Реакційну суміш перемішували при кт протягом 4 год. Реакційну суміш виливали в суміш 1:1 насич. водн. розчину $NaHCO_3$/ 5 % водн. розчину $Na_2S_2O_3$ й екстрагували водний шар DCM (3×). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 30 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, MeOH) з отриманням сполуки 403a (16 мг, 5 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{29}H_{25}ClF_3N_9O_3$ 639,2; отримане m/z 640,2 $[M+H]^+$.

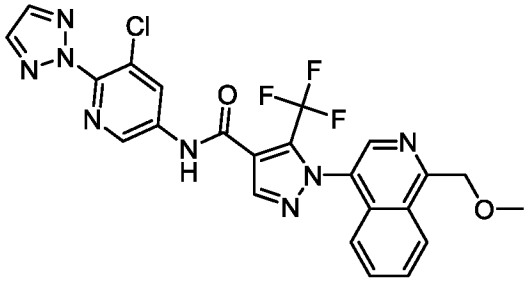
B. 1-(1-(Азетидин-3-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 403



Суміш трет-бутил 3-(4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (16 мг, 0,025 ммоль) і TFA (0,134 мл, 1,75 ммоль) у DCM (0,5 мл) перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку. Реакційну суміш виливали в воду, суміш підлужнювали додаванням Na_2CO_3, потім екстрагували DCM (2×). Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 30 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN) з отриманням сполуки 403 (7 мг, 52 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{24}H_{17}ClF_3N_9O$ 539,2; отримане m/z 540,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 4,11 (шир. т, J=8,1 Гц, 2 H), 4,32 (шир. с, 2 H), 4,90 (квін, J=8,0 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 7,67–7,79 (м, 2 H), 7,96 (с, 2 H), 8,04 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 8,26 (с, 1 H), 8,55 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1 H).

Приклад 404

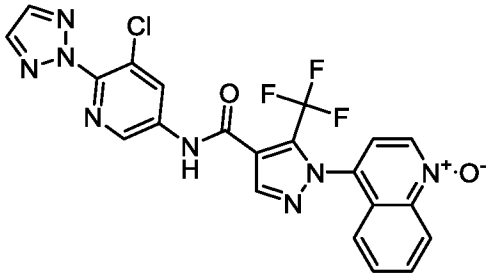
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метоксиметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 404



Суміш метоксіоцтової кислоти (135 мг, 1,5 ммоль), N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (242 мг, 0,5 ммоль), нітрату срібла (17 мг, 0,1 ммоль), персульфату амонію (342 мг, 1,5 ммоль) і TFA (0,0383 мл, 0,5 ммоль) перемішували в DMSO (5 мл) і воді (5 мл) у герметично закритій пробірці. Реакційну суміш перемішували при кт протягом 16 год. Додатково додавали метоксіоцтову кислоту (135 мг, 1,5 ммоль), нітрат срібла (17 мг, 0,1 ммоль) і персульфат амонію (342 мг, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в воду, суміш підлужнювали Na_2CO_3 й екстрагували DCM (2×). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 30 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN). Чисті фракції збирали, концентрували й залишок перемішували в діізопропіловому етері, збирали тверду речовину фільтрацією, а потім сушили з отриманням сполуки 404 (21 мг, 8 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1; отримане m/z 529,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,42 (с, 3 H), 5,10 (шир. с, 2 H), 7,28 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,82–7,91 (м, 1 H), 7,91–7,99 (м, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,52 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,74 (с, 1 H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,28 (шир. с, 1 H).

Приклад 405

4-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін 1-оксид, сполука 405

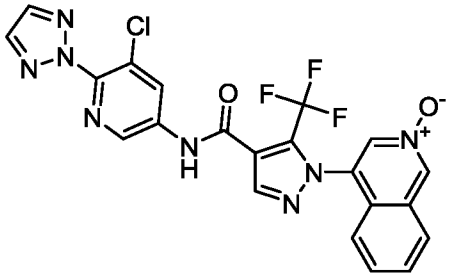


Розчин N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксаміду (2425 мг, 5 ммоль) у DCM (150 мл) перемішували при кт. Порціями додавали m-CPBA (1295 мг, 7,5 ммоль). Перемішування продовжували протягом 16 год. Додатково порціями додавали m-CPBA (1295 мг, 7,5 ммоль). Перемішування продовжували протягом 4 год. Додатково порціями додавали m-CPBA (1295 мг, 7,5 ммоль). Перемішування продовжували протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в 100 мл води, обробляли сульфітом натрію (4726 мг, 37,7 ммоль) і перемішували протягом 15 хв, після чого додавали $NaHCO_3$ (3150 мг, 37,5 ммоль). Перемішування продовжували протягом 5 хв. Додавали DCM/MeOH (100 мл, 90/10) і продовжували перемішування протягом 10 хв. Збирали осад фільтрацією. Водний шар екстрагували DCM/MeOH (100 мл, 90/10, 3×). Об'єднані органічні шари концентрували. Отриманий осад кип'ятили в CH_3CN, охолоджували, й отриманий осад збирали фільтрацією, а потім сушили з отриманням неочищеної сполуки 405 (6,3 г, 251 %), яку використовували на наступній стадії як є. РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1; отримане m/z 501,1 $[M+H]^+$.

Після виконання процедури, описаної в прикладі 405 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 406

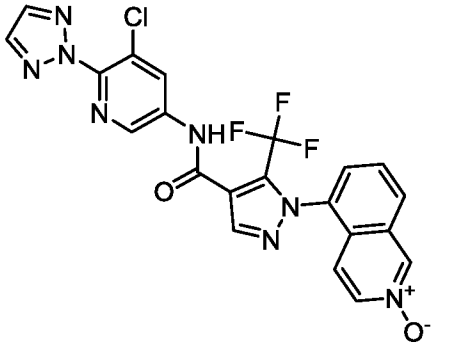
4-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін 2-оксид, сполука 406



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1 отримане m/z 501,1 $[M+H]^+$.

Приклад 407

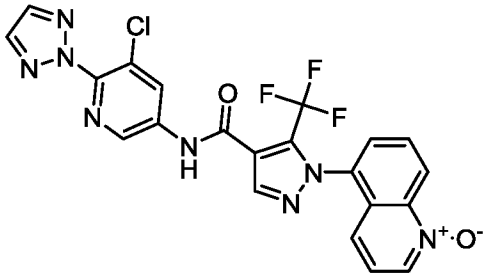
5-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін 2-оксид, сполука 407



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1 отримане m/z 501,1 $[M+H]^+$.

Приклад 408

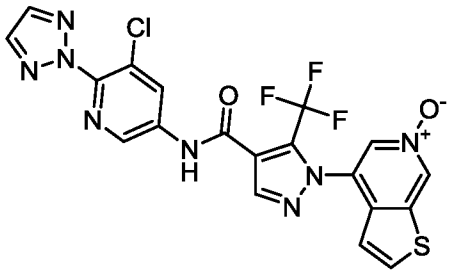
5-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін 1-оксид, сполука 408



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1 отримане m/z 501,1 $[M+H]^+$.

Приклад 409

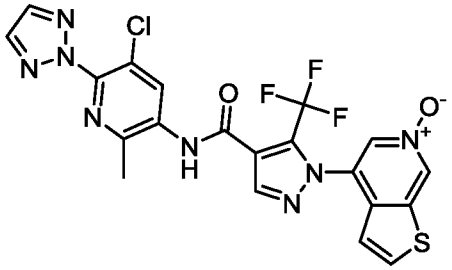
4-(4-((5-Хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин 6-оксид, сполука 409



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_{10}ClF_3N_8O_2S$ 506 отримане m/z 507 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,05 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,18 (д, J=5,0 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,62 (с, 1 H), 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,77 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 9,36 (с, 1 H), 11,23 (с, 1 H).

Приклад 410

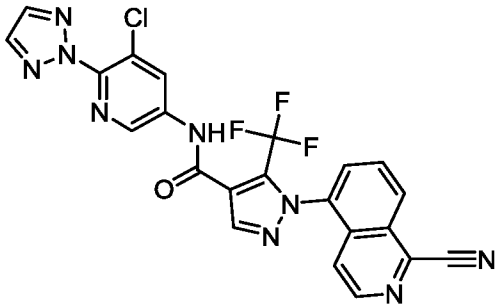
4-(4-((5-Хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин 6-оксид, сполука 410



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{12}ClF_3N_8O_2S$ 520 отримане m/z 521,1 $[M+H]^+$.

Приклад 411

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-ціаноізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 411



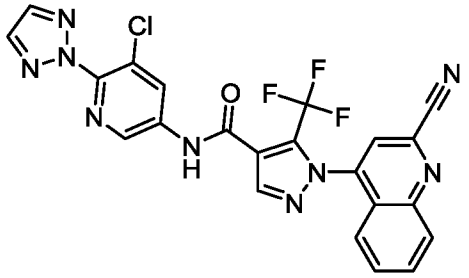
Суміш 5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін 2-оксиду (501 мг, 1 ммоль), триметилсилілціаніду (119 мг, 1,2 ммоль) і DBU (305 мг, 2 ммоль у THF (3 мл) перемішували при 50 °C протягом 1 год. Реакційну суміш виливали в воду й екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 50 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN) з отриманням сполуки 411 (330 мг, 65 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1; отримане m/z 510,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,50 (дд,

J=5,7, 0,8 Гц, 1 H), 8,15 (дд, J=8,5, 7,7 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,32 (д, J=6,9 Гц, 1 H), 8,57 (дт, J=8,4, 0,9 Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,81–8,84 (м, 1 H), 8,87 (д, J=2,4, 1 H), 11,26 (шир. с, 1 H).

Після виконання процедури, описаної в прикладі 411 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 412

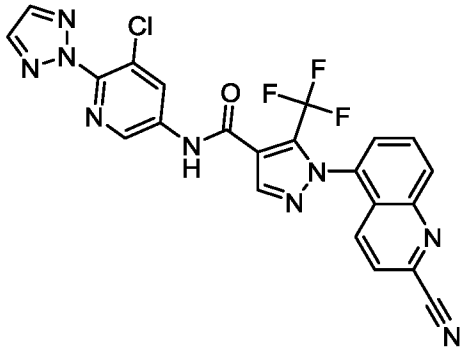
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-ціанохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 412



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1 отримане m/z 510,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,44 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,97 (ддд, J=8,3, 7,1, 0,8 Гц, 1 H), 8,12 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,4 Гц, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,39 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,72 (с, 1 H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 11,29 (шир. с, 1 H).

Приклад 413

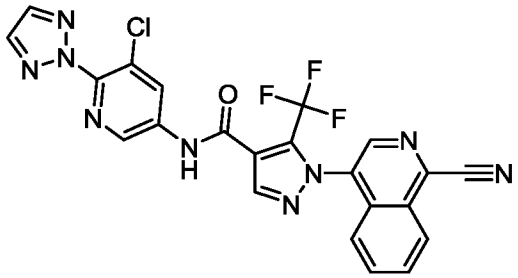
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-ціанохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 413



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1 отримане m/z 510,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,89–7,97 (м, 1 H), 8,14–8,19 (м, 3 H), 8,20 (с, 2 H), 8,44–8,51 (м, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,20 (шир. с, 1 H).

Приклад 414

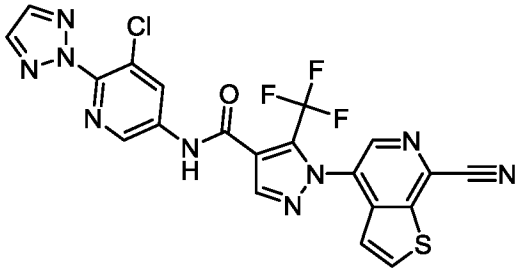
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-ціаноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 414



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{11}ClF_3N_9O$ 509,1 отримане m/z 510,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,47–7,55 (м, 1 H), 8,08–8,17 (м, 2 H), 8,20 (с, 2 H), 8,44–8,53 (м, 1 H), 8,68–8,74 (м, 2 H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 9,09 (с, 1 H), 11,29 (шир. с, 1 H).

Приклад 415

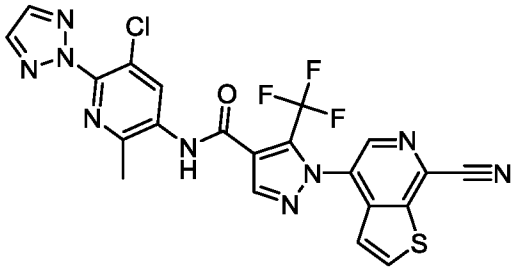
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-ціанотієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 415



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_9ClF_3N_9OS$ 515; отримане m/z 516 $[M+H]^+$.

Приклад 416

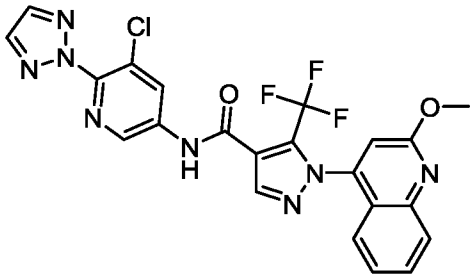
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-ціанотієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 416



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{11}ClF_3N_9OS$ 529 отримане m/z 530 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,57 (с, 3 H), 7,43 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,44 (с, 1 H), 8,58 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,67 (с, 1 H), 8,95 (с, 1 H).

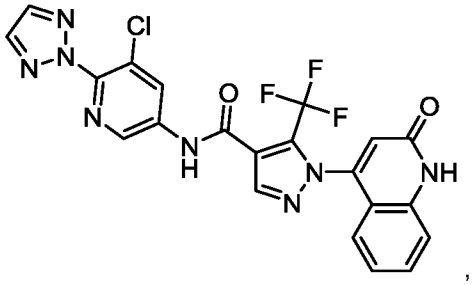
Приклад 417, приклад 418 і приклад 419

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксихінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 417



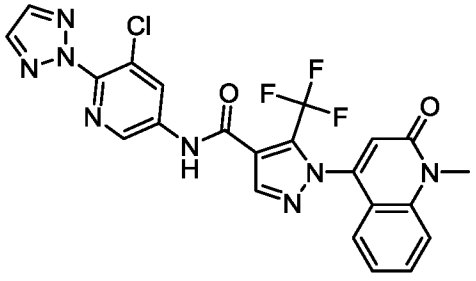
,

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 418



, і

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 419



Суміш 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-

піразол-1-іл)хінолін 1-оксиду (501 мг, 1 ммоль), тозилангідриду (980 мг, 3 ммоль), Na_2CO_3 (318 мг, 3 ммоль) у MeOH (10 мл) перемішували при кт протягом 16 год. Додавали DMF (10 мл). Додатково додавали тозилангідрид (980 мг, 3 ммоль) і Na_2CO_3 (318 мг, 3 ммоль) і продовжували перемішування протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в воду й екстрагували етилацетатом (2×). Органічний шар промивали водою, сушили над $MgSO_4$ і фільтрат концентрували. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 50 × 150 мм, рухома фаза: розчин 0,25 % NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN) з отриманням сполуки 418 (73 мг, 15 %), сполуки 419 (48 мг, 9 %) і сполуки 417 (80 мг, 16 %).

Сполука 418. РХМС (ІЕР): розрахована маса для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1; отримане m/z 501,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 6,85 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 6,97 (с, 1 Н), 7,24 (т, J=7,5 Гц, 1 Н), 7,49 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 7,65 (т, J=7,7 Гц, 1 Н), 8,19 (с, 2 Н), 8,64 (с, 1 Н), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 10,93 (шир. с, 1 Н).

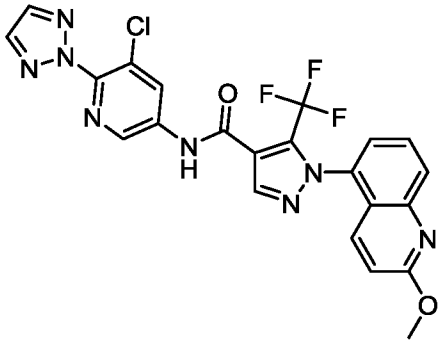
Сполука 419. РХМС (ІЕР): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1; отримане m/z 515,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,74 (с, 3 Н), 6,89 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1 Н), 7,14 (с, 1 Н), 7,34 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,2 Гц, 1 Н), 7,73–7,76 (м, 1 Н), 7,77–7,81 (м, 1 Н), 8,19 (с, 2 Н), 8,63 (с, 1 Н), 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 8,85 (д, J=2,1 Гц, 1 Н), 11,24 (шир. с, 1 Н).

Сполука 417. РХМС (ІЕР): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1; отримане m/z 515,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 4,09 (с, 3 Н), 7,15 (дд, J=8,4, 1,0 Гц, 1 Н), 7,52–7,56 (м, 2 Н), 7,83 (ддд, J=8,4, 7,0, 1,4 Гц, 1 Н), 7,98 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 8,20 (с, 2 Н), 8,65 (с, 1 Н), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 8,86 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 11,01 (шир. с, 1 Н).

Після виконання процедури, описаної в прикладі 417 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 420

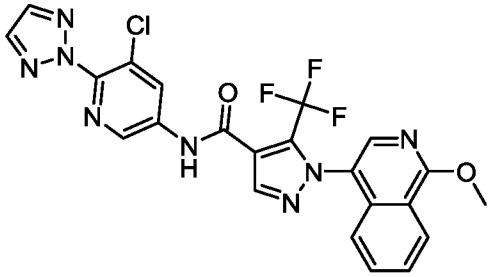
N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксихінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 420



РХМС (ІЕР): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1 отримане m/z 515,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 4,05 (с, 3 Н), 7,17 (д, J=9,4 Гц, 1 Н), 7,47 (д, J=9,4 Гц, 1 Н), 7,70 (д, J=7,3 Гц, 1 Н), 7,83–7,92 (м, 1 Н), 8,08 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 8,19 (с, 2 Н), 8,57 (с, 1 Н), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1 Н), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 11,25 (шир. с, 1 Н).

Приклад 421

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1Н-піразол-4-карбоксамід, сполука 421

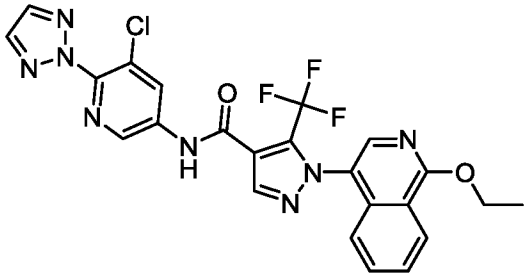


РХМС (ІЕР): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8O_2$ 514,1 отримане m/z 515,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 4,22 (д, J=1,2 Гц, 3 Н), 7,13 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 7,62–7,68 (м, 1 Н), 7,69–7,76 (м, 1 Н), 7,95 (д, J=1,2 Гц, 2 Н), 8,11 (с, 2 Н), 8,22 (с, 1 Н), 8,35 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 8,49–8,55 (м 1 Н), 8,73–8,79 (м, 1 Н).

Приклад 422

N-(5-хлор-6-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-етоксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-

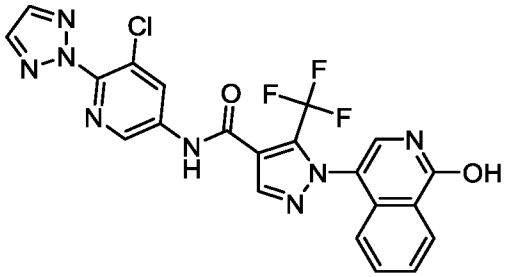
1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 422



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1 отримане m/z 529,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ч/млн 1,56 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 4,67 (к, J=6,9 Гц, 2 H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,60–7,68 (м, 1 H), 7,68–7,75 (м, 1 H), 7,96 (с, 2 H), 8,09 (с, 1 H), 8,23 (с, 1 H), 8,31 (шир. с, 1 H), 8,38 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 8,54 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,78 (с, 1 H).

Приклад 448

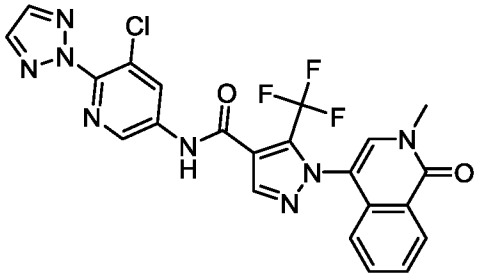
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 448



N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-хлорізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (1000 мг, 1,9 ммоль), iPrOH (30 мл) і HCl 37 % у воді (15 мл) перемішували при 60 °C протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, а залишок розчиняли в 50 мл DCM. Розчин виливали в 50 мл води. Суміш підлужнювали Na_2CO_3 і перемішували протягом15 хв. Розділяли шари й екстрагували водний шар DCM. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: DCM/MEOH у співвідношенні 5/95) з отриманням сполуки 448 (600 мг, 62 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{21}H_{12}ClF_3N_8O_2$ 500,1; отримане m/z 501,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 6,78 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,58–7,65 (м, 1 H), 7,74–7,82 (м, 1 H), 7,86 (с, 1 H), 8,18 (с, 2 H), 8,29 (дд, J=8,1, 0,8 Гц, 1 H), 8,51 (с, 1 H), 8,67 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,84 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,53 (шир. с, 1 H).

Приклад 423

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 423

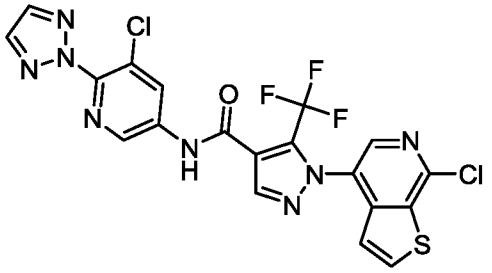


N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (190 мг, 0,307 ммоль, чистота 81 %) Cs_2CO_3 (100 мг, 0,307 ммоль) і йодметан (43,6 мг, 0,307 ммоль) у DMA (2 мл) перемішували при кт протягом 4 год. Реакційну суміш виливали в 20 мл води. Суміш екстрагували 3× етилацетатом й органічний шар промивали 20 мл води, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 50 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN). Чисті фракції збирали й концентрували. Залишок розчиняли в воді й екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок перемішували в діізопропіловому етері, збирали тверду речовину фільтрацією, а потім відфільтровували й сушили з отриманням сполуки 423 (155 мг, 98 %). РХМС (IEP): розрахована маса $C_{22}H_{14}F_3N_8O_2$

514,1; отримане m/z 515,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 3,60 (с, 3 H), 6,82 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,65 (т, J=7,6 Гц, 1 H), 7,79 (т, J=7,1 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,23 (с, 1 H), 8,34 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 8,55 (с, 1 H), 8,67 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 11,26 (шир. с, 1 H).

Приклад 424

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 424

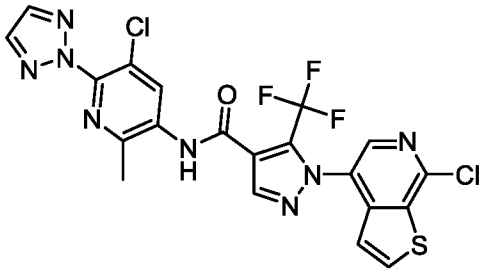


Суміш 4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин 6-оксиду (2900 мг, 5,72 ммоль) і $POCl_3$ (100 мл) перемішували при 60 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку й розчиняли в 150 мл DCM. Розчин по краплях додавали до 150 мл води. Суміш підлужнювали Na_2CO_3, а потім перемішували протягом 15 хв. Розділяли шари й екстрагували водний шар DCM. Органічний шар сушили й концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH у співвідношенні від 2/98 до 95/5) з отриманням неочищеної сполуки (2,55 мг, 85 %). Порцію неочищеної сполуки (150 мг) очищали преп. SFC (нерухома фаза: Chiralpak Daicel IC 20 × 250 мм, рухома фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) з отриманням сполуки 424 (104 мг). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{19}H_9Cl_2F_3N_8OS$ 524 отримане m/z 525 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 7,29 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,18 (с, 2 H), 8,45 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,27 (шир. с, 1 H).

Після виконання процедури, описаної в прикладі 424 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 426

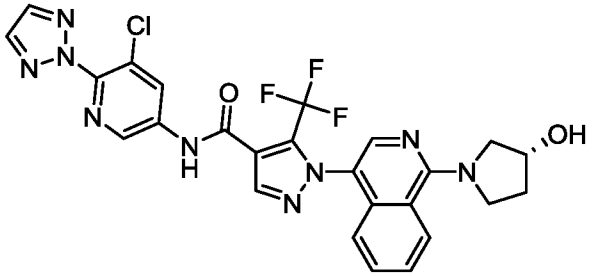
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 426



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{11}Cl_2F_3N_8OS$ 538 отримане m/z 539 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,57 (с, 3 H), 7,31 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,43–8,49 (м, 2 H), 8,61 (с, 1 H), 8,63 (с, 1 H), 10,63 (шир. с, 1 H).

Приклад 427

(R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 427



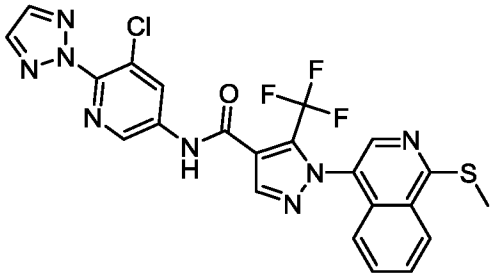
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-хлорізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (250 мг, 0,48 ммоль), (R)-3-гідроксипіролідин (87 мг, 0,96 ммоль) і

Cs_2CO_3 (314 мг, 0,96 ммоль) у DMSO (2 мл) перемішували при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш виливали в воду й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 50 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN) з отриманням сполуки 427 (90 мг, 33 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{19}ClF_3N_9O_2$ 569,1 отримане m/z 570,2 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,91–2,00 (м, 1 H), 2,00–2,11 (м, 1 H), 3,68 (шир. д, J=11,4 Гц, 1 H), 3,85 (ддд, J=10,8, 7,9, 2,8 Гц, 1 H), 4,10 (шир. д, J=10,2 Гц, 2 H), 4,39–4,48 (м, 1 H), 5,04 (д, J=3,3 Гц, 1 H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1 H), 7,71 (т, J=7,6 Гц, 1 H), 8,10 (с, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,43 (д, J=8,5 Гц, 1,H), 8,50 (шир. с, 1,H), 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,25 (шир. с, 1 H).

Після виконання процедури, описаної в прикладі 427 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 429

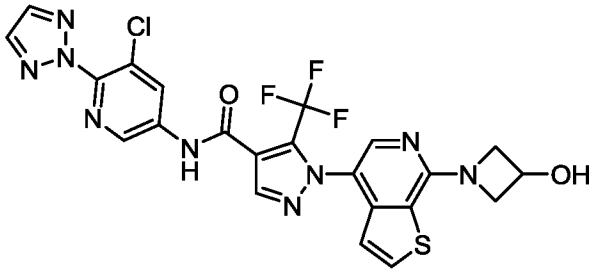
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метилтіо)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 429



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8OS$ 530,1 отримане m/z 531,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,76 (с, 3 H), 7,21 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,82–7,88 (м, 1 H), 7,91–7,97 (м, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,34 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 8,60 (с, 1 H), 8,65 (с, 1 H), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 11,27 (шир. с, 1 H).

Приклад 430

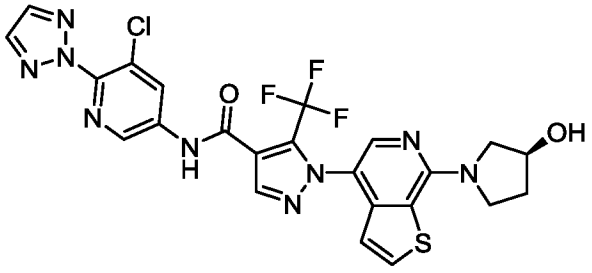
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 430



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{15}ClF_3N_9O_2S$ 561,1 отримане m/z 562 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 4,12 (дд, J=9,3, 4,4 Гц, 2 H), 4,55–4,62 (м, 2 H), 4,67 (шир. д, J=6,2 Гц, 1 H), 5,82 (шир. с, 1 H), 6,94 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 8,07 (с, 1 H), 8,14 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,18 (с, 2 H), 8,48 (с, 1 H), 8,66 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,84 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,14 (шир. с, 1 H).

Приклад 431

(S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксипіролідин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 431

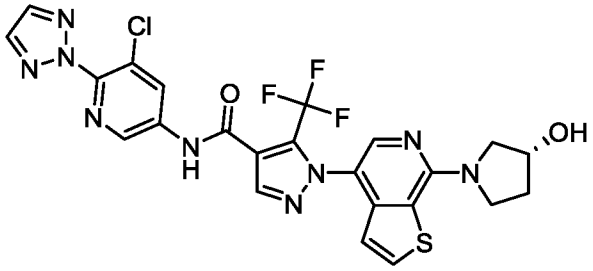


РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ 575 отримане m/z 576 $[M+H]^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ч/млн 1,93–2,03 (м, 1 H), 2,04–2,18 (м, 1 H), 3,82 (шир. д, J=11,0 Гц, 1 H),

3,90–4,06 (м, 3 H), 4,46 (шир. с, 1 H), 5,10 (д, J=3,7 Гц, 1 H), 6,87 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 8,11 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,47 (с, 1 H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,84 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,23 (шир. с, 1 H).

Приклад 432

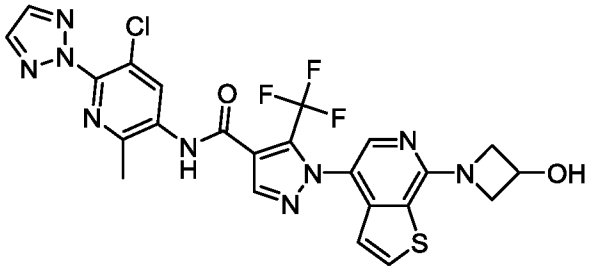
(R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксипіролідин-1-іл)тієно[2,3-с]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 432



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ 575,1 отримане m/z 576,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,93–2,03 (м, 1 H), 2,04–2,21 (м, 1 H), 2,10 (м, J=13,0, 8,7, 8,7, 4,3 Гц, 1 H), 3,82 (шир. д, J=11,0 Гц, 1 H), 3,90–4,07 (м, 3 H), 4,46 (шир. с, 1 H), 5,10 (шир. д, J=2,8 Гц, 1 H), 6,87 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 8,11 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,48 (с, 1 H), 8,66 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 11,21 (шир. с, 1 H).

Приклад 433

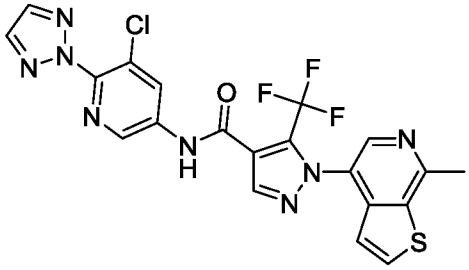
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-с]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 433



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{17}ClF_3N_9O_2S$ 575,1 отримане m/z 576,1 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,57 (с, 3 H), 3,33 (дд, J=10,4, 9,2 Гц, 1 H), 4,13 (шир. дд, J=8,5, 4,5 Гц, 2 H), 4,58 (шир. т, J=7,5 Гц, 2 H), 4,65–4,73 (м, 1 H), 6,97 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,07 (с, 1 H), 8,14 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,43 (с, 1 H), 8,53 (с, 1 H).

Приклад 434

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-метилтієно[2,3-с]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 434



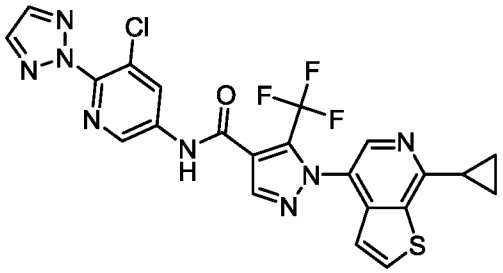
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-хлортієно[2,3-с]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід (131 мг, 0,25 ммоль), метилборонову кислоту (60 мг, 1 ммоль) і K_3PO_4 (212 мг, 1 ммоль) суспендувати в діоксані (20 мл) і воді (3 мл). Додавали $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (20,5 мг, 0,025 ммоль) і барботували реакційну суміш газоподібним азотом протягом 15 хв, після цього нагрівали при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш виливали в 20 мл води, екстрагували етилацетатом (3×), а органічний шар промивали 10 мл води. Після цього органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували, а фільтрат концентрували. Залишок очищали преп. ВЕРХ (нерухома фаза: колонка RP XBridge Prep C18 OBD – 10 мкм, 30 × 150 мм, рухома фаза: 0,25 % розчин NH_4HCO_3 у воді, CH_3CN) з отриманням сполуки 434 (15 мг, 12 %). РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{20}H_{12}ClF_3N_8OS$ 504,1 отримане m/z 505,1 $[M+H]^+$.

Після виконання процедури, описаної в прикладі 434 вище, вибору й заміни відповідних реагентів, вихідних матеріалів і способів очищення, а також за допомогою регулювання температур реакції, часу й інших змінних або параметрів у випадках, коли це є необхідним або

бажаним, що можуть легко визначати фахівці в цій галузі, були одержані такі сполуки.

Приклад 435

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-циклопропілтієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 435

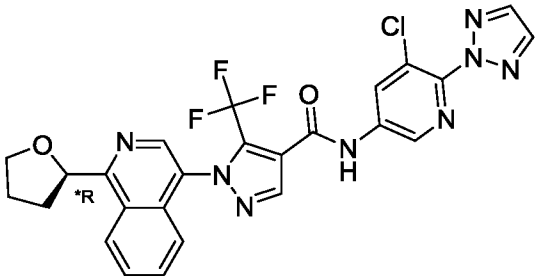


PXMC (IEP): розрахована маса для $C_{22}H_{14}ClF_3N_8OS$ 530,1 отримане m/z 531 $[M+H]^+$.

Вказані нижче сполуки отримували шляхом розділення енантіомерів з використанням преп. SFC (нерухома фаза: Chiralpak Diacel AD 20 × 250 мм, рухома фаза: CO_2, EtOH з 0,1 % триетиламіну). Чисті фракції збирали, концентрували й залишки перемішували в діізопропіловому етері, збирали тверду речовину фільтрацією, а потім сушили з отриманням чистих енантіомерів (стеричні центри призначені довільно).

Приклад 436

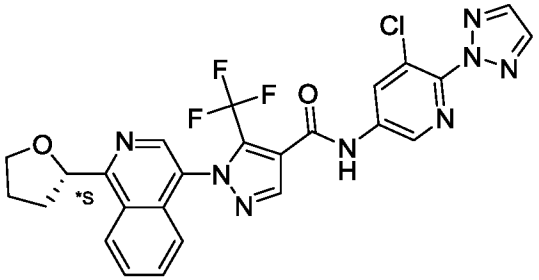
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 436



PXMC (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1; отримане m/z 555,2 $[M+H]^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,01–2,18 (м, 2 H), 2,31–2,43 (м, 1 H), 2,56–2,71 (м, 1 H), 3,60 (септ, J=6,0 Гц, 1 H) 3,89–4,05 (м, 2 H), 5,82 (т, J=6,9 Гц, 1 H), 7,26 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,83–7,89 (м, 1 H), 7,90–7,97 (м, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,61–8,66 (м, 2 H), 8,69 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 8,74 (с, 1 H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H).

Приклад 437

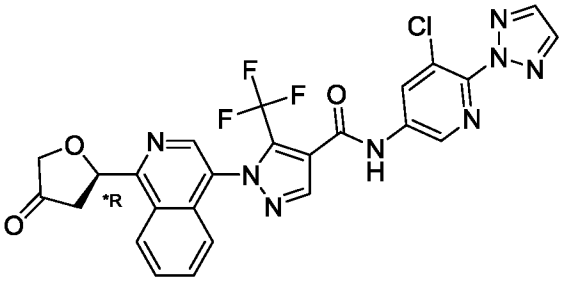
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 437



PXMC (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1; отримане m/z 555,2 $[M+H]^+$. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 2,01–2,20 (м, 2 H), 2,31–2,42 (м, 1 H), 2,54–2,72 (м, 1 H), 3,55–3,68 (м, 1 H), 3,89–4,08 (м, 2 H), 5,82 (т, J=6,9 Гц, 1 H), 7,26 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,83–7,89 (м, 1 H), 7,90–7,98 (м, 1 H), 8,19 (с, 2 H), 8,61–8,66 (м, 2 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,74 (с, 1 H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H).

Приклад 438

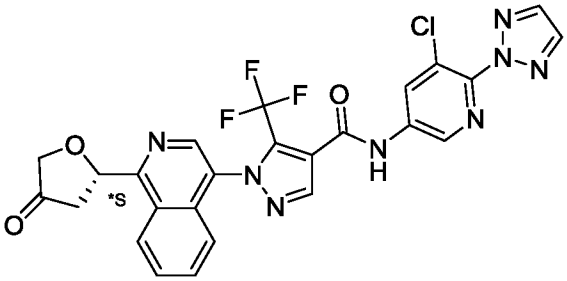
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 438



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568,1 отримане m/z 569 $[M+H]^+$.

Приклад 439

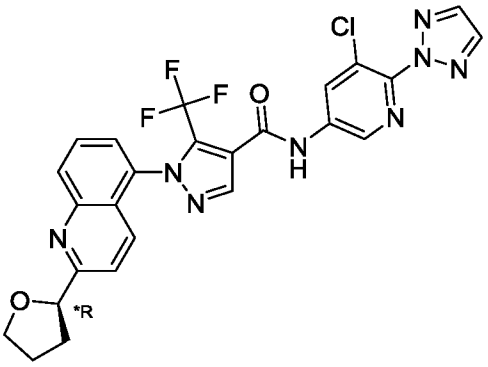
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 439



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{16}ClF_3N_8O_3$ 568,1 отримане m/z 569 $[M+H]^+$.

Приклад 440

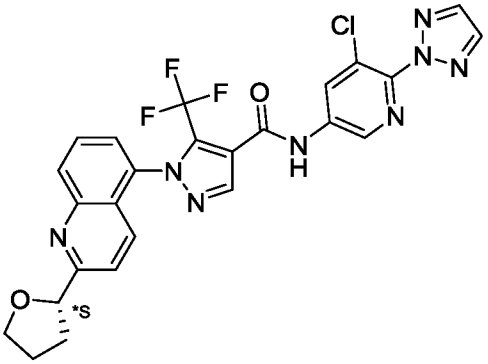
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 440



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1 отримане m/z 555,1 $[M+H]^+$.

Приклад 441

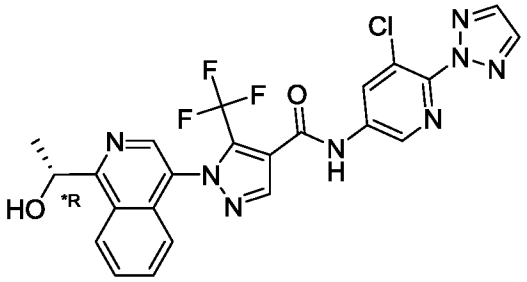
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 441



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{25}H_{18}ClF_3N_8O_2$ 554,1 отримане m/z 555,2 $[M+H]^+$.

Приклад 442

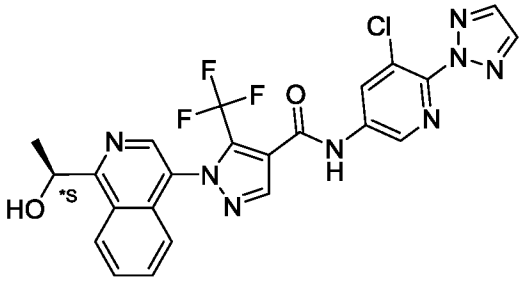
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 442



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1 отримане m/z 529,2 $[M+H]^+$.

Приклад 443

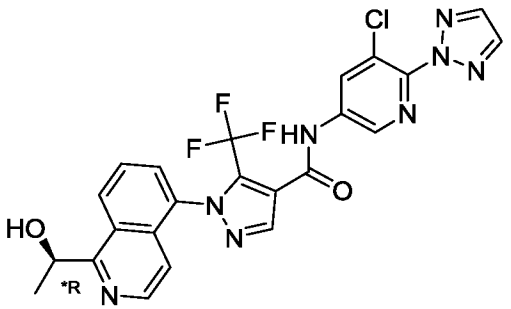
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 443



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1 отримане m/z 529,1 $[M+H]^+$.

Приклад 444

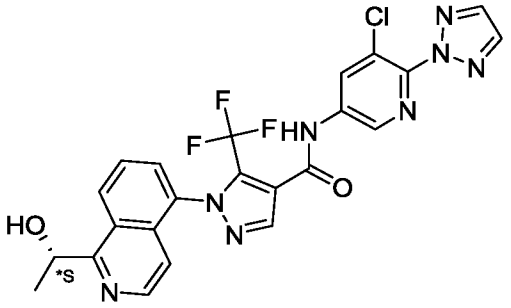
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 444



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1 отримане m/z 529 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,62 (д, J=6,5 Гц, 3 H), 5,52–5,74 (м, 2 H), 6,93 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 7,88 (м, J=8,5, 7,7 Гц, 1 H), 8,09 (д, J=6,9 Гц, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,53 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,18–11,52 (м, 1 H), 11,29 (с, 1 H).

Приклад 445

(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід, сполука 445



РХМС (IEP): розрахована маса для $C_{23}H_{16}ClF_3N_8O_2$ 528,1 отримане m/z 529 $[M+H]^+$. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн 1,62 (д, J=6,5 Гц, 3 H), 5,52–5,74 (м, 2 H), 6,93 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 7,88 (м, J=8,5, 7,7 Гц, 1 H), 8,09 (д, J=6,9 Гц, 1 H), 8,20 (с, 2 H), 8,53 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 11,18–11,52 (м, 1 H), 11,29 (с, 1 H).

Біологічні приклади

Аналізи in vitro включають аналізи, у яких визначають морфологію клітин, експресію білків й/або цитотоксичність, інгібувальну активність ферментів й/або подальші функціональні

наслідки обробки клітин сполуками цього винаходу. Для кількісного визначення здатності інгібітора зв'язуватися з молекулами білка або нуклеїнової кислоти в клітині можуть бути використані альтернативні або додаткові аналізи in vitro.

Зв'язування інгібітора можна виміряти шляхом радіоактивного мічення інгібітора перед зв'язуванням, виділення молекулярного комплексу інгібітор/мішень і визначення кількості зв'язаної радіоактивної мітки. Альтернативно або додатково зв'язування інгібітора можна визначити, провівши експеримент з конкуренції, у якому нові інгібітори інкубують з очищеними білками або нуклеїновими кислотами, зв'язаними з відомими радіоактивними лігандами. Детальні умови ілюстративних систем для аналізу сполуки формули (I) цього винаходу як інгібітора MALT1 наведені нижче в біологічних прикладах.

Такі аналізи є ілюстративними й не мають на меті обмеження обсягу винаходу. Фахівець у цій галузі може розуміти можливість проведення модифікацій у традиційних аналізах для розробки еквівалентних або інших аналізів, які можуть бути використані для порівняльної оцінки активності або можуть іншим чином охарактеризувати сполуки й/або композиції, описані в цьому документі.

Аналізи in vitro

Біологічний приклад 1

Біохімічний протеазний аналіз MALT1

Протеазну активність MALT1 оцінювали в аналізі in vitro з використанням тетрапептиду як субстрату та повнорозмірного білка MALT1 (Strep-MALT1(1-824)-His), очищеного з клітин комах, інфікованих бакуловірусом. Тетрапептид LRSR піддають сполученню з AMC (7-аміно-4-метилкумарином) з отриманням погашеного флуоресцентного субстрату для протеази MALT1 (SM Biochemicals). Відщеплення AMC від залишку аргініну призводить до зростання інтенсивності флуоресценції кумарину, вимірюваної на довжині хвилі 460 нм (довжина хвилі збудження 355 нм). Готовий буфер для аналізу складався з 10 нМ білка FL MALT1, 200 мкМ Ac-LRSR-AMC, 50 мМ розчину трис pH 7,5, 0,6 М цитрату, 1 мМ DTT, 1 мМ EDTA, 0,05 % BSA і 1,5 % DMSO. Досліджувані сполуки наносили в кількості 50 нл у 100 % DMSO на лунку чорного планшета 384-Proxiplate (Perkin Elmer). Досліджувані сполуки готували в концентраціях у діапазоні від 30 мкМ до 0,5 нМ з використанням 11 стадій розведення (1:3). Фоновий сигнал вимірювали на контрольних лунках, що містили буфер для аналізу без ферменту, який слугував як контроль низького рівня (LC). Значення контролю високого рівня (HC) отримували з використанням реакції з ферментом, але без обробки сполукою. Сполуки попередньо інкубували з ферментом MALT1 протягом 50 хв при КТ. Після цього додавали субстрат і вимірювали інтенсивність флуоресценції на флуориметрі Fluoroskan Labsystems при довжині хвилі збудження 355 нм і довжині хвилі випромінення 460 нм, щоб визначити часову точку 0. Після цього реакційну суміш інкубували протягом 4 год. при КТ та вимірювали інтенсивність флуоресценції. Для розрахунку концентрацій IC_{50}, значення в часовій точки 0 віднімали від значення в часовій точці 4 год., щоб зробити поправку на будь-яку потенційну аутофлуоресценцію сполук. Швидкість ферментативної реакції залишалася лінійною протягом 4-годинного періоду інкубації. В результаті визначення характеристик субстрату Ac-LRSR-AMC отримали константу Міхаеліса K_M при 200 мкМ.

Значення IC_{50} обчислювали з використанням поданої нижче формули (фактор Z-штрих має бути > 0,5).

LC = медіана значень контролю низького рівня

= контроль низького рівня: реакційна суміш без клітин

HC = медіана значень контролю високого рівня

= контроль високого рівня: реакційна суміш з клітинами, але без сполуки

% Ефекту = 100 - [(зразок - LC) / (HC-LC) × 100]

% Контролю = (зразок / HC) × 100

% Контролю мін. = (зразок - LC) / (HC-LC) × 100

Для графіка залежності % контролю мін. від концентрації сполуки підбирали криву найкращого наближення методом найменших квадратів. На основі цих даних можна отримати значення IC_{50} (концентрація, що призводить до 50 %-го інгібування). Отримували також оцінку кута нахилу графіка, виражений як коефіцієнт Хіла.

Обчислення IC_{50}:

$$DATA_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + \exp(HILL * (LCONC_i - IC50))} + \varepsilon_i$$

З використанням

UB = верхня межа

LB = нижня межа

у програмному забезпеченні Lexis Dose Response Curve Fitting, версія 1.0. Отримані дані зведені в таблиці 2.

Таблиця 2

№ сполуки	MALT1_біохімічна активність (Ac-LRSR-AMC) IC50 (мкМ)	№ сполуки	MALT1_біохімічна активність (Ac-LRSR-AMC) IC50 (мкМ)
1	0,389	227	1,148
2	0,012	228	1,122
3	0,191	229	1,122
4	0,200	230	1,072
5	0,214	231	0,891
6	0,091	232	0,891
7	0,041	233	0,871
8	0,013	234	0,851
9	0,065	235	0,776
11	0,977	236	0,724
12	4,073	237	0,676
13	6,026	238	0,676
14	4,571	239	0,661
15	4,169	240	0,631
16	0,724	241	0,562
17	0,141	242	0,437
18	2,291	243	0,417
19	0,229	244	0,398
20	9,550	245	0,389
21	1,445	246	0,380
22	0,661	247	0,347
23	0,089	248	0,331
24	0,074	249	0,331
25	0,072	250	0,316
26	0,631	251	0,302
27	0,035	252	0,282
28	0,068	253	0,282
29	2,455	254	0,282
30	5,012	255	0,275
31	8,913	256	0,240
32	0,019	257	0,234
33	1,096	258	0,229
34	0,009	259	0,219
35	0,813	260	0,204
36	0,063	261	0,195
37	1,445	262	0,191
38	0,020	263	0,191
39	0,759	264	0,166
40	0,048	265	0,166
41	0,891	266	0,158
42	0,162	267	0,155
43	0,060	268	0,155
44	0,083	269	0,155
45	0,398	270	0,145
46	0,056	271	0,145
47	0,011	272	0,145
48	0,631	273	0,145
49	0,155	274	0,141
50	0,020	275	0,138
51	0,045	276	0,138
52	0,035	277	0,132

Таблиця 2

№ сполуки	MALT1_біохімічна активність (Ac-LRSR-AMC) IC50 (мкМ)	№ сполуки	MALT1_біохімічна активність (Ac-LRSR-AMC) IC50 (мкМ)
53	0,100	278	0,129
54	0,275	279	0,126
55	0,182	280	0,126
56	0,257	281	0,123
57	0,043	282	0,123
58	0,141	283	0,123
59	0,031	284	0,120
60	11,482	285	0,112
61	0,102	286	0,110
62	0,059	287	0,095
63	0,295	288	0,095
64	1,148	289	0,091
65	0,060	290	0,081
66	0,069	291	0,081
67	2,042	292	0,079
68	0,151	293	0,076
69	0,060	294	0,076
70	0,479	295	0,074
71	1,585	296	0,072
72	0,407	297	0,251
73	0,724	298	1,349
74	0,372	299	0,105
75	27,542	300	4,169
76	8,318	301	0,141
77	0,417	302	0,054
78	0,055	303	0,282
79	0,098	304	0,062
80	0,724	305	0,062
81	0,123	306	0,058
82	0,676	307	0,058
83	0,034	308	0,058
84	0,214	309	0,055
85	0,132	310	0,052
86	0,071	311	0,050
87	0,141	312	0,049
88	0,107	313	0,043
89	0,041	314	0,039
90	0,021	315	0,033
91	0,015	316	0,037
92	0,019	317	0,065
93	0,060	318	0,083
94	0,019	319	0,107
95	0,117	320	0,069
96	0,759	321	0,021
97	0,209	322	0,214
98	0,200	323	0,174
99	0,011	324	0,117
100	0,037	325	0,055
101	2,692	326	0,045
102	0,042	327	0,079
103	1,514	328	2,570
104	0,204	329	0,661
105	0,058	330	0,646
106	0,447	331	0,501

Таблиця 2

№ сполуки	MALT1_біохімічна активність (Ac-LRSR-AMC) IC50 (мкМ)	№ сполуки	MALT1_біохімічна активність (Ac-LRSR-AMC) IC50 (мкМ)
107	1,288	332	0,417
108	0,023	333	0,245
109	0,010	334	0,417
110	0,019	335	0,174
111	0,010	336	0,214
112	0,017	337	0,141
113	0,011	338	0,058
114	0,011	339	0,117
115	0,012	340	0,209
116	0,015	341	0,025
117	0,013	342	0,115
118	0,015	343	0,020
119	0,013	344	1,230
120	0,030	345	0,093
121	0,022	346	0,275
122	0,013	347	0,933
123	0,013	348	0,195
124	0,020	349	13,490
125	0,013	350	1,259
126	0,015	351	0,068
127	0,015	352	0,044
128	0,016	353	0,115
129	0,016	354	0,052
130	0,017	355	0,010
131	0,017	356	0,123
132	0,019	357	0,977
133	0,019	358	0,019
134	0,020	359	0,028
135	0,021	360	2,692
136	0,021	361	12,303
137	0,023	362	0,138
138	0,023	363	26,303
139	0,023	364	0,098
140	0,024	365	0,060
141	0,025	366	8,913
142	0,026	367	0,110
143	0,026	368	0,331
144	0,028	369	0,155
145	0,028	370	0,107
146	0,032	371	0,069
147	0,030	372	1,995
148	0,032	373	0,138
149	0,029	374	0,087
150	0,008	375	0,355
151	0,214	376	0,024
152	0,018	377	0,457
153	0,012	378	0,447
154	0,019	379	0,501
155	0,019	380	0,447
156	0,022	381	4,898
157	0,023	382	0,331
158	0,074	383	10,000
159	0,105	384	5,888
160	0,389	385	0,054

Таблиця 2

№ сполуки	MALT1_біохімічна активність (Ac-LRSR-AMC) IC50 (мкМ)	№ сполуки	MALT1_біохімічна активність (Ac-LRSR-AMC) IC50 (мкМ)
161	0,282	386	0,107
162	0,363	387	0,030
163	0,224	388	1,995
164	0,282	389	0,186
165	0,245	390	0,102
166	0,229	391	0,007
167	0,110	392	0,026
168	0,107	393	0,012
169	0,072	394	0,095
170	0,135	395	3,467
171	0,071	396	0,447
172	0,069	397	0,214
173	0,059	398	0,060
174	0,059	399	0,316
175	0,047	400	0,209
176	0,045	401	0,056
177	0,044	402	0,178
178	0,042	403	0,871
179	0,042	404	0,091
180	0,026	405	0,044
181	0,038	406	0,076
182	0,035	407	0,021
183	0,035	408	0,112
184	0,032	409	2,291
185	0,018	410	0,071
186	0,380	411	0,033
187	0,178	412	0,022
188	0,115	413	0,288
189	0,078	414	0,019
190	0,170	415	0,054
191	0,036	416	2,570
192	0,025	417	0,174
193	0,041	418	0,550
194	0,076	419	0,015
195	0,324	420	0,010
196	3,162	421	0,020
197	0,015	422	0,011
198	0,026	423	0,054
199	0,110	424	0,072
200	0,040	425	0,389
201	0,028	426	0,013
202	0,051	427	0,009
203	0,162	428	0,011
204	0,035	429	0,030
205	0,195	430	0,013
206	1,738	431	0,017
207	0,331	432	0,098
208	0,316	433	0,170
209	0,224	434	0,214
210	0,072	435	0,170
211	0,035	436	1,318
212	10,965	437	1,778
213	10,000	438	0,071
214	6,026	439	0,178

Таблиця 2

№ сполуки	MALT1_біохімічна активність (Ac-LRSR-AMC) IC50 (мкМ)	№ сполуки	MALT1_біохімічна активність (Ac-LRSR-AMC) IC50 (мкМ)
215	5,754	440	1,585
216	5,370	441	0,977
217	4,898	442	0,062
218	3,467	443	0,013
219	2,692	444	0,058
220	2,138	445	0,079
221	2,042	446	0,032
222	1,698	447	0,447
223	1,698	448	1,288
224	1,660	449	0,023
225	1,230	450	0,010
226	1,202		

Біологічний приклад 2

PMA-індуковане продукування IL2 у клітинах Jurkat

Клітини Jurkat підтримували в повному середовищі RPMI 1640, яке містило 10 % фетальної бичачої сироватки, 10 мМ HEPES, 100 одиниць/мл пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину. Перед аналізом проводили 2- до 4-кратні серійні розведення сполук у DMSO. Об'єм 10 мкл DMSO-розведеної сполуки в кожній лунці додатково розводили 240 мкл повного середовища RPMI1640. Клітини Jurkat збирали центрифугуванням за 1200 об/хв протягом 5 хв, один раз промивали середовищем RPMI 1640 і суспендували в свіжому повному середовищі RPMI 1640 у концентрації 1,25 × 10^6 клітин/мл. У кожну лунку 96-лункових плоскодонних планшетів висівали об'єм 160 мкл клітин Jurkat (2 × 10^5 клітин). У кожну лунку додавали об'єм 20 мкл сполуки, розведеної у повному середовищі RMPI 1640, й інкубували з клітинами Jurkat протягом 30 хв при 37 °C в інкубаторі з 5 % CO_2. У кожну лунку додавали об'єм 20 мкл PMA / іономіцину (81 нМ / 1,3 мкМ відповідно, eBioscience, номер 00-4970-93 за каталогом), розведених у повному середовищі RMPI 1640. Після інкубування при 37 °C в інкубаторі з 5 % CO_2 протягом 20 год. збирали супернатанти. Концентрацію IL-2 оцінювали методом ELISA (набір IL2 Duoset, R&D Systems, номер DY202 за каталогом). Колориметричну інтенсивність на довжині хвилі 450 нм реєстрували за допомогою планшет-рідера Spectramax й аналізували за допомогою програмного забезпечення Softmax Pro. Життєздатність клітин оцінювали за допомогою набору Cell Titer Glo (Promega, номер G7571 за каталогом) з використанням рідера Victor Luminescence (Victor 3V 4202938 від компанії Perkin Elmer).

Отримані дані зведені в таблиці 3.

Біологічний приклад 3

Аналіз Mesoscale людського IL6/IL10

Сигнальний шлях $NF_κB$ регулює секрецію багатьох цитокінів, включаючи IL6 і IL10. Секрецію цитокінів IL6 й IL10 клітинами ABC-ДВВКЛ TMD8 або OCI-LY3 вимірювали з використанням аналізу Mesoscale. Інгібування сигнального шляху $NF_κB$, здійснюване інгібіторами MALT1 BTK, призводить до зменшення секреції IL6/10.

Клітини TMD8 або OCI-LY3 розмножували в середовищі RPMI-1640 (Sigma Aldrich), доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки (HyClone), 1 мМ пірувату натрію (Invitrogen), 2 мМ L-глутаміну (Sigma Aldrich) і 1 % PenStrep (пеніциліну-стрептоміцину) (Sigma Aldrich). Число пересівань клітин не повинно перевищувати 30. Протягом культивування клітини слід підтримувати в кількості 0,5–2,5 мільйонів клітин на мл, а кожні 2–3 доби клітини слід підживлювати свіжим розчином 50 мкМ бета-меркаптоетанолу. Під час аналізу Mesoscale бета-меркаптоетанол не використовували.

Для аналізу Mesoscale клітини TMD8 або OCI-LY3 у кількості 100 000 клітин на лунку висівали в 96-лункові планшети чорного кольору з прозорим дном (Corning, № 3904) і додавали досліджувані сполуки в 9 розведеннях (1:2) в діапазоні від 15 мкМ до 58,6 нМ (кінцева концентрація DMSO — 0,3 %). Для визначення максимального сигналу (контроль високого рівня [HC]) використовували контрольні лунки з DMSO. Обробка інгібітором BTK RN486 у діапазоні доз від 30 нМ до 131 пМ (9 розведень у співвідношенні 1:2) слугувала позитивним контролем для інгібування шляху $NF_κB$ і використовувалася для визначення максимального рівня інгібування (контроль низького рівня [LC]). Сполуки й клітини інкубували протягом 24 год. при 37 °C і 5 % CO_2 (досліджуваний об'єм — 150 мкл). Через 24 год. інкубування 50 мкл

супернатанту переносили до планшета MSD (набір V-Plex Proinflammation Panel 1 (людський), Mesoscale (MSD)) та інкубували протягом 2 год. при енергійному струшуванні (600 об/хв) при кімнатній температурі. Після інкубування планшети промивали 3× PBS+0,05 % Твін-20 і додавали на лунку 25 мкл розчину антитіл для виявлення (антитіла до IL6 й IL10 у розріджувачі 3 (MSD)), а потім інкубували протягом 2 год. при енергійному струшуванні (600 об/хв) при кімнатній температурі. Після 3× промивання PBS+0,05 % Твін-20 планшети інкубували з 150 мкл 2× Read Buffer T і проводили зчитування на візуалізаційному приладі SECTOR. Отримані дані зведені в таблиці 3.

Таблиця 3

№ сполуки	Аналіз Mesoscale людського IL6 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL6 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Прод. IL-2 Jurkat PMA IC50 (мкМ)
1					0,31
2	0,052	0,028			0,059
3	0,219	0,138			0,16
4	0,339	0,214			0,36
5	0,282				0,14
6	0,112				0,023
7	0,166				0,13
8	0,032				0,0052
9	0,195				0,039
11	~ 13,5				0,68
16	1,479				
17	0,794				0,17
19	1,950				0,41
21	> 15				
22	> 15				1,86
23	0,107				0,81
24	0,093	0,129			0,74
25	0,174				0,21
26	0,575				0,79
27	0,105				
28	0,141				0,2
32	0,017	0,014			0,002
33	7,413	1,047			
34	~ 0,011	0,007			0,016
35	6,026	2,884			3,24
36	0,135	0,141			0,27
38	0,046	0,014			0,021
39	1,950	0,955			1,97
40	0,030	0,035			0,095
41	~ 2,09	0,851			0,30
42	0,117	~ 0,11			0,011
43	0,102	0,081			0,054
45	0,355	0,204			0,073
46	~ 0,046	0,032			0,022
47	~ 0,048	~ 0,01			0,009
48	~ 0,83	~ 2,14			0,45
49	~ 0,083	0,076			0,018
50	0,107	0,047			0,031
51	0,062	0,126			0,096
52	0,079	0,091			0,13
53	0,200	0,240			0,38
54	0,110	0,269			0,37

Таблиця 3

№ сполуки	Аналіз Mesoscale людського IL6 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL6 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Прод. IL-2 Jurkat PMA IC50 (мкМ)
55	~ 0,093	0,195			0,13
56	0,490	0,275			
57	0,081	0,085			
58	0,331	0,288			
59	0,068	0,074			
61	0,263	0,224			
62	0,112	0,085			
63	2,042	1,445			
65	0,282	0,120			
66	0,331	0,132			
68	0,417	0,257			
69	0,058	0,063			
70	1,096	0,891			
72	0,851	1,380			
73	0,417	0,339			
74	1,380	1,380			
78	0,081	0,112			
79	~ 0,34	0,251			
81	0,135	0,138			
82	0,240	0,295			
83	0,032	0,043			
84	0,148	0,355			
85	0,095	0,120			
86	0,037	0,148			
87	0,251	0,324			
88	0,331	0,209			
89	0,074	0,095			
90	0,098	0,135			
91	0,151	0,155			
92	0,102	0,132			
93	0,447	0,501			
94	0,089	0,105			
95	0,646	0,302			
96	1,047	0,676			
97	0,575	0,257			
98	0,468	0,417			
99	0,068	0,047			
100	0,251	0,155			
102	0,110	0,186			
103	> 15	> 15			
104	> 15	> 15			
105	0,851	0,813			
106	1,259	0,617			
107	3,467	1,175			
108	> 0,302	> 0,302			
109			0,028	0,031	
110			0,025	0,024	
111			0,107	0,089	
112			0,115	0,098	
113			0,170	0,079	
114			0,034	0,029	

Таблиця 3

№ сполуки	Аналіз Mesoscale людського IL6 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL6 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Прод. IL-2 Jurkat PMA IC50 (мкМ)
115	0,054	0,046	0,013	0,010	
116	0,013	0,025	0,018	0,018	
117			0,012	0,012	
118			0,017	0,012	
119			0,072	0,040	
120	0,102	0,085			
121			0,058	0,050	
122			0,052	0,056	
123	0,389	0,182			
124	0,021	0,015			
125			0,046	0,024	
126	0,021	0,043			
127			0,029	0,026	
128	0,095	0,105	0,027	0,036	
129	0,120	0,123	0,018	0,014	
130	0,214	0,166			
131	0,056	0,021			
132			0,141	0,095	
133	0,126	0,054			
134	0,058	0,046			
135			0,098	0,083	
136	0,045	0,031			
137	0,170	0,200	0,026	0,017	
138	0,245	0,126			
139			0,050	0,036	
140	0,072	0,028			
141	0,051	0,039			
142	0,107	0,017			
143	0,098	0,056			
144	0,052	0,049			
145	0,126	0,047			
146	0,331	0,132			
147	0,200	0,085			
148	0,105	0,112			
149	0,912	2,630			
150	0,457	0,178			
151	0,224	0,200			
152	0,110	0,100	0,034	0,040	
153	0,141	0,162	0,054	0,081	
154			0,098	0,095	
155			0,093	0,068	
156	2,512	2,344			
157			1,778	0,912	
158	> 1,514	0,380			
159	> 15,136	0,955			
160	0,095	0,093			
161	> 15,136	> 15,136			
162			0,437	0,309	
163			0,095	0,071	
164			1,660		
165			0,447	0,339	

Таблиця 3

№ сполуки	Аналіз Mesoscale людського IL6 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL6 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Прод. IL-2 Jurkat PMA IC50 (мкМ)
166			0,457	0,479	
167			0,191	0,174	
168			0,123	0,044	
169			0,166	0,182	
170	0,339	0,112			
171	0,091	0,060			
172			0,204	0,158	
173	0,550	0,240			
174			0,251	0,112	
175	> 3,02	0,204			
176			0,117	0,095	
177	0,933	0,363			
178			0,589	0,427	
179			0,288	0,174	
180			0,079	0,081	
181			0,141	0,110	
182	7,586	2,512			
183	6,607	2,138			
184	4,266	1,000			
185	0,186	0,162			
186			1,122	0,891	
187			0,162	0,112	
188	0,046	0,050			
189	0,107	0,063	0,039	0,027	
190			0,186	0,093	
191			0,022	0,013	
192			0,046	0,042	
193			0,117	0,079	
194	0,078	0,098	0,100	0,068	
195			0,107	0,071	
196			0,083	0,041	
197			0,123	0,085	
198			0,115	0,091	
199			0,295		
200			0,380	0,282	
201			0,117	0,120	
202	5,012	2,951			
203	5,623	2,692			
204	0,525	1,148			
205	> 15,136	1,905			
206	6,166	3,890			
207			0,525	0,513	
208	> 15,136	8,710			
209	1,479	1,122			
210			0,417	0,380	
211	1,660	2,291			
212	1,023	0,513			
213	> 15,136	> 15,136			
214	2,042	2,239			
215	12,303	2,089			
216	0,912	0,339			

Таблиця 3

№ сполуки	Аналіз Mesoscale людського IL6 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL6 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Прод. IL-2 Jurkat PMA IC50 (мкМ)
217	0,537	0,269			
218	0,174	0,087			
219			0,102	0,126	
220	0,851	0,468			
221	0,331	0,331			
222	3,311	0,575			
223	0,759	1,175			
224	0,575	0,832			
225	0,407	0,794			
226	0,257	0,093			
227	6,457	0,550			
228	0,692	0,813			
229	0,912	0,331			
230	1,413	0,759			
231	0,724	0,851			
232			0,145	0,182	
233			0,331	0,240	
234	0,263	0,141			
235	0,708	1,122			
236	1,380	0,427	0,380	0,309	
237	0,275	0,182			
238	0,032	0,050	0,044	0,035	
239	0,324	0,562			
240	0,398	0,135			
241	0,049	0,069	0,051	0,037	
242			0,065	0,054	
243	0,363	0,339	0,120	0,129	
244	0,741	0,245	0,174	0,155	
245	0,708	0,141			
246			0,135	0,063	
247	> 1,5136	1,778			
248	1,514	0,468			
249	0,148	0,148			
250			0,269	0,407	
251			2,188	2,239	
252			0,158	0,123	
253			> 15,136	12,589	
254			0,081	0,079	
255			0,059	0,041	
256			0,257	0,240	
257	> 3,2	0,646			
258	0,589	0,316			
259			0,145	0,151	
260	> 3,02	> 3,02	> 3,02	> 3,02	
261	0,794	0,479			
262			0,182	0,129	
263	> 0,302	> 0,302			
264	0,123	0,036			
265	> 1,5136	0,120			
266			0,186	0,178	
267	0,035	0,056			

Таблиця 3

№ сполуки	Аналіз Mesoscale людського IL6 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL6 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Прод. IL-2 Jurkat PMA IC50 (мкМ)
268	0,158	0,229	0,095	0,063	
269			0,083	0,085	
270			0,170	0,098	
271			0,112	0,095	
272			0,126	0,087	
273			0,085	0,066	
274			2,754	3,162	
275			0,240	0,234	
276			0,186	0,117	
277	0,170	0,095	0,089	0,087	
278			0,141	0,219	
279	3,715	2,754			
280	5,495	2,399			
281	2,570	3,020			
282			0,741	0,417	
283			0,851	0,550	
284			0,589	0,724	
285			0,229	0,204	
286			0,200	0,200	
287			0,229	0,234	
288			0,251	0,091	
289			0,132	0,123	
290			0,186	0,110	
291			0,110	0,100	
292			0,151	0,115	
293			0,447	0,251	
294			1,585	0,871	
295			1,259	0,724	
296			0,182	0,069	
297			0,135	0,115	
298			0,050	0,025	
299			0,537	0,309	
300			0,525	0,339	
301			0,501	0,417	
302			0,102	0,059	
303	0,234	0,174	0,251	0,275	
304	3,311	3,236			
305	> 15,136	7,943			
306	> 3,02	> 3,02	> 3,02	2,630	
307			0,447	0,427	
308			0,219	0,166	
309			0,151	0,117	
310			0,646	0,490	
311			0,034	0,037	
312	8,318	2,455			
313	7,244	4,169			
314			1,023	0,692	
315	0,447	0,339	0,095	0,132	
316			0,251	0,182	
317			0,072	0,066	
318			0,162	0,138	

Таблиця 3

№ сполуки	Аналіз Mesoscale людського IL6 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL6 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Прод. IL-2 Jurkat PMA IC50 (мкМ)
319			0,020	0,018	
320			0,182	0,093	
321			0,066	0,049	
322	0,562	0,708	0,148	0,135	
323			0,195	0,141	
324			0,040	0,016	
325			0,646	0,794	
326			0,105	0,089	
327			0,129	0,100	
328			0,741	0,589	
329	1,660	1,445			
330			0,021	0,025	
331			0,309	0,339	
332			0,048	0,044	
333			0,155	0,123	
334			0,186	0,251	
335			0,132	0,060	
336			0,209	0,117	
337			0,209	0,182	
338			0,045	0,031	
339			0,107	0,087	
340			0,295	0,229	
341			0,479	0,389	
342			0,162	0,132	
343			0,069	0,037	
344			0,052	0,052	
345			0,079	0,058	
346			0,457	0,224	
347			0,043	0,031	
348			0,100	0,068	
349			0,079	0,060	
350			0,204	0,182	
351			0,078	0,046	
352			0,129	0,087	
353			0,692	0,537	
354			0,457	0,437	
355			0,912	0,407	
356			0,295	0,209	
357			0,015	0,015	
358			0,123	0,126	
359			0,098	0,091	
360			0,020	0,020	
361	1,259	0,617			
362	3,467	1,175			
363	> 0,302	> 0,302			
364			0,028	0,031	
365			0,025	0,024	
366			0,107	0,089	
367			0,115	0,098	
368			0,170	0,079	
369			0,034	0,029	

Таблиця 3

№ сполуки	Аналіз Mesoscale людського IL6 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL6 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Прод. IL-2 Jurkat PMA IC50 (мкМ)
370	0,054	0,046	0,013	0,010	
371	0,013	0,025	0,018	0,018	
372			0,012	0,012	
373			0,017	0,012	
374			0,072	0,040	
375	0,102	0,085			
376			0,058	0,050	
377			0,052	0,056	
378	0,389	0,182			
379	0,021	0,015			
380			0,046	0,024	
381	0,021	0,043			
382			0,029	0,026	
383	0,095	0,105	0,027	0,036	
384	0,120	0,123	0,018	0,014	
385	0,214	0,166			
386	0,056	0,021			
387			0,141	0,095	
388	0,126	0,054			
389	0,058	0,046			
390			0,098	0,083	
391	0,045	0,031			
392	0,170	0,200	0,026	0,017	
393	0,245	0,126			
394			0,050	0,036	
395	0,072	0,028			
396	0,051	0,039			
397	0,107	0,017			
398	0,098	0,056			
399	0,052	0,049			
400	0,126	0,047			
401	0,331	0,132			
402	0,200	0,085			
403	0,105	0,112			
404	0,912	2,630			
405	0,457	0,178			
406	0,224	0,200			
407	0,110	0,100	0,034	0,040	
408	0,141	0,162	0,054	0,081	
409			0,098	0,095	
410			0,093	0,068	
411	2,512	2,344			
412			1,778	0,912	
413	> 1,514	0,380			
414	> 15,136	0,955			
415	0,095	0,093			
416	> 15,136	> 15,136			
417			0,437	0,309	
418			0,095	0,071	
419			1,660		
420			0,447	0,339	

Таблиця 3

№ сполуки	Аналіз Mesoscale людського IL6 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (TMD-8) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL6 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Аналіз Mesoscale людського IL10 (OCI-LY3) IC50 (мкМ)	Прод. IL-2 Jurkat PMA IC50 (мкМ)
421			0,457	0,479	
422			0,191	0,174	
423			0,123	0,044	
424			0,166	0,182	
425	0,339	0,112			
426	0,091	0,060			
427			0,204	0,158	
428	0,550	0,240			
429			0,251	0,112	
430	> 3,02	0,204			
431			0,117	0,095	
432	0,933	0,363			
433			0,589	0,427	
434			0,288	0,174	
435			0,079	0,081	
436			0,141	0,110	
437	7,586	2,512			
438	6,607	2,138			
439	4,266	1,000			
440	0,186	0,162			
441			1,122	0,891	
442			0,162	0,112	
443	0,046	0,050			
444	0,107	0,063	0,039	0,027	
445			0,186	0,093	
446			0,022	0,013	
447			0,046	0,042	
448			0,117	0,079	
449	0,078	0,098	0,100	0,068	
450			0,107	0,071	

Біологічний приклад 4

Аналізи проліферації

Для оцінки антипроліферативних ефектів досліджувані сполуки-інгібітори MALT1 досліджували в 4-добових аналізах проліферації з використанням трьох різних клітинних ліній дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВВКЛ). Оцінювали дві клітинні лінії ABC-ДВВКЛ з активаційними мутаціями в класичному шляху $NF_{\kappa}B$ (OCI-Ly3 (мутації CARD11, MYD88 і A20), TMD8 (мутації CD79B і MYD88), які загалом є чутливими до інгібування шляху $NF_{\kappa}B$. Клітинна лінія GCB-ДВВКЛ (OCI-Ly7), у якої не виявлено наявності активного сигнального шляху $NF_{\kappa}B$, слугувала негативним контролем для виключення сполук із загальними цитотоксичними ефектами.

Клітини OCI-Ly3 розмножували в середовищі RPMI-1640 (Sigma Aldrich), доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки (HyClone), 2 мМ L-глутаміну (Sigma Aldrich) і 1 % PenStrep (Sigma Aldrich). Клітини TMD8 розмножували в середовищі RPMI-1640 (Sigma Aldrich), доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки (HyClone), 1 мМ пірувату натрію (Invitrogen), 2 мМ L-глутаміну (Sigma Aldrich) і 1 % PenStrep (Sigma Aldrich). Протягом культивування клітини слід підтримувати в кількості 0,5–2,5 мільйонів клітин на мл, а кожні 2–3 доби клітини слід підживлювати свіжим розчином 50 мкМ бета-меркаптоетанолу. Під час аналізу проліферації бета-меркаптоетанол не використовували. Клітини OCI-Ly7 розмножували в середовищі IMDM (ThermoFisher), доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки (HyClone), 2 мМ L-глутаміну (Sigma Aldrich) і 50 мг/мл гентаміцину. Число пересівань клітин не повинно перевищувати 30 (для клітин OCI-Ly3 використовували клітини з числом пересівань менше 10).

Для оцінки антипроліферативних ефектів досліджувані сполуки наносили в кількості 400 нл на лунку 96-лункових планшетів (Costar, номер 3904 за каталогом). Висівали 10 000 клітин TMD8, 10 000 клітин OCI-Ly3 або 2000 клітин OCI-Ly7 у 100 мкл середовища та інкубували протягом 4 діб при 37 °C і 5 % CO_2. Кількості вирощуваних клітин вибирали на основі кривих росту, щоб забезпечити лінійний ріст клітин. Через 4 доби інкубування до кожної лунки додавали 50 мкл реагенту CellTiterGLO (Promega) і через 10 хв інкубування при кімнатній температурі вимірювали інтенсивність люмінесценції на приладі Envision.

Значення IC_{50} обчислювали з використанням поданої нижче формули (фактор Z-штрих має бути > 0,5).

LC = медіана значень контролю низького рівня

= контроль низького рівня: реакційна суміш без клітин

HC = медіана значень контролю високого рівня

= контроль високого рівня: реакційна суміш з клітинами, але без сполуки

% Ефекту = 100 - (зразок - LC) / (HC-LC) × 100

% Контролю = (зразок / HC) × 100

% Контролю мін. = (зразок - LC) / (HC-LC) × 100

Для графіка залежності % контролю від концентрації сполуки підбирали криву найкращого наближення методом найменших квадратів. На основі цих даних можна отримати значення IC50 (концентрація, що викликає 50 %-ву цитотоксичність). Отримували також оцінку кута нахилу графіка, виражений як коефіцієнт Хіла.

Обчислення IC_{50}:

$$DATA_i = LB + \frac{UB - LB}{1 + \exp(HILL * (LCONC_i - IC50))} + \varepsilon_i$$

З використанням

UB = верхня межа

LB = нижня межа

Отримані дані зведені в таблиці 4.

Таблиця 4

№ сполуки	Антипроліферативна дія: OCI-LY-3 IC50 (мкМ)	Антипроліферативна дія: TMD-8 IC50 (мкМ)
2	0,42	13,80
3	~ 2,88	9,55
4	~ 0,50	~ 15,85
5	~ 0,78	> 20
6	0,62	9,33
7	0,43	~ 14,13
8	0,11	~ 7,59
9	~ 2,40	10,72
11	~ 9,55	12,59
16	0,58	10,72
17	~ 4,37	9,33
19	1,10	> 20
21	~ 12,88	> 20
22	~ 0,31	16,98
23	3,39	8,32
24	~ 1,95	~ 10
25	3,31	~ 14,13
26	4,79	8,71
27	1,95	13,80
28	1,51	6,61
32	0,11	4,90
33	> 20	> 20
34	~ 0,22	~ 12,02
35	10,72	10,96
36	1,91	7,94
38	1,15	3,80
39	~ 1,12	14,45

Таблиця 4

№ сполуки	Антипроліферативна дія: OCI-LY-3 IC50 (мкМ)	Антипроліферативна дія: TMD-8 IC50 (мкМ)
40	0,15	6,17
41	1,58	> 20
42	0,56	6,17
43	~ 0,26	4,68
45	0,34	~ 9,33
46	0,63	9,33
47	~ 0,19	8,13
48	0,30	16,22
49	0,41	5,01
50	0,09	7,08
51	0,20	~ 6,61
52	0,21	5,01
53	1,07	~ 13,49
54	0,46	8,71
55	0,54	5,25
56	0,54	> 20
57	0,22	~ 8,91
58	0,50	4,47
59	0,14	6,76
61	1,26	~ 14,12
62	0,23	10,00
63	~ 1,15	> 7,94
65	0,26	10,23
66	0,81	~ 8,71
68	0,37	~ 19,05
69	0,43	~ 16,22
70	~ 1,35	~ 13,81
72	1,66	> 20
73	1,95	~ 11,48
74	2,45	> 20
78	~ 0,49	7,59
79	~ 2,34	8,32
81	~ 1,35	11,48
82	~ 1,58	6,31
83	0,51	~ 8,32
84	1,7	> 20
85	1,66	> 20
86	0,78	~ 11,22
87	1,7	~ 13,80
88	1,35	~ 12,02
89	0,74	> 20
90	0,52	~ 3,89
95	3,8	~ 7,94
96	7,08	~ 15,49
97	3,47	~ 5,89
98	5,75	~ 10,96
99	0,65	~ 3,24
100	1,95	~ 5,25
108	1,122	1,660
109	> 19,953	> 19,953
110	0,220	1,445
111	0,284	3,311
112	0,966	6,310
113	0,912	13,804

Таблиця 4

№ сполуки	Антипроліферативна дія: OCI-LY-3 IC50 (мкМ)	Антипроліферативна дія: TMD-8 IC50 (мкМ)
114	0,193	2,692
115	1,212	19,953
116	0,344	6,918
117	0,211	1,585
118	0,158	0,832
119	0,193	0,355
120	0,325	1,950
121	0,692	1,905
122	0,132	0,162
123	0,395	0,501
124	0,593	0,977
125	0,285	1,023
126	0,135	0,794
127	0,432	11,220
128	0,188	
129	0,179	2,455
130	0,417	3,467
131	0,265	2,630
132	0,571	7,762
133	0,273	3,311
134	1,015	19,953
135	1,308	3,090
136	0,414	2,291
137	0,819	2,399
138	0,447	2,512
139	0,275	1,413
140	1,166	5,370
141	0,505	6,026
142	0,380	0,832
143	0,423	9,550
144	0,482	2,570
145	0,626	4,571
146	0,337	1,023
147	0,966	11,482
148	0,692	3,802
149	0,759	4,365
150	0,282	> 7,943
152	0,411	3,802
153	0,265	3,802
154	0,395	2,239
155	0,302	1,380
156	0,776	5,248
157	1,269	7,079
158	0,567	4,571
167	1,023	4,571
169	1,751	8,913
172	0,504	4,786
173	1,728	2,692
174	0,804	1,698
175	1,084	1,230
176	1,594	> 19,953
177	1,711	6,607
178	2,802	> 19,953
179	0,763	1,950

Таблиця 4

№ сполуки	Антипроліферативна дія: OCI-LY-3 IC50 (мкМ)	Антипроліферативна дія: TMD-8 IC50 (мкМ)
181	1,496	> 7,943
182	3,144	5,248
183	3,569	> 19,953
184	0,585	6,026
191	0,866	0,912
192	0,593	4,571
193	0,521	3,631
197	0,295	7,413
198	0,641	3,020
200	1,388	7,413
201	0,782	3,631
202	1,357	2,344
204	1,718	5,888
221	0,912	2,570
302	0,692	0,955
306	0,540	1,514
308	0,617	4,571
310	1,269	
311	2,317	3,548
312	0,516	0,501
313	0,939	7,943
314	0,631	1,862
315	1,084	6,761
316	1,454	3,090
326	0,881	3,236
338	1,148	1,445
376	1,072	1,445
385	0,837	1,514
387	0,692	2,188
391	0,505	0,676
405	0,513	4,365
411	0,486	0,871
418	0,464	3,631
419	1,116	5,754
425	0,905	10,965
446	1,065	> 19,953
447	0,313	2,188
448	0,550	5,623
450	0,295	2,818

Біологічний приклад 5

Дослідження протипухлинної ефективності

Пухлинні клітини дифузної В-великоклітинної лімфоми людини OCI-Ly3 (DSMZ, номер за каталогом ACC 761) можна тримати in vitro у середовищі RPMI, доповненому інактивованою нагріванням фетальною бичачою сироваткою (10 % об./об.) і 2 мМ L-глутаміну 200 мМ при 37 °C в атмосфері 5 % CO_2 в повітрі. Клітини можна пересівати в звичайному порядку один раз на тиждень. Можна збирати й підраховувати клітини, що знаходяться в фазі експоненціального росту, і розводити клітинну суспензію в співвідношенні 1:1 в Matrigel™ (Corning Matrigel™ — матрикс базальної мембрани зі зниженим вмістом ростового фактору) для інокуляції пухлинних клітин.

Самцям мишей лінії NSG (NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ) можна підшкірно інокулювати клітини OCI-Ly3 (10×10^6 клітин, розведених у співвідношенні 1:1 середовище:Matrigel™ в об'ємі 200 мкл) у пахову ділянку кожної тварини. День інокуляції пухлинних клітин можна позначити як день 0. Вимірювання пухлин можна проводити двічі на тиждень, починаючи через сім днів після імплантації та до досягнення середнього об'єму пухлини 169±42 мм^3, у цей момент часу мишей

можна рандомізувати до груп лікування за об'ємом пухлин. Сполуку або носій можна вводити перорально відповідно до маси тіла (5 мл/кг) один або два рази на добу й до припинення дослідження. Показники розміру пухлини й маси тіла можна реєструвати двічі на тиждень.

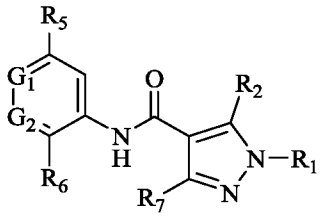
Кінцевими точками досліджень є: інгібування росту пухлини, максимальне пухлинне навантаження (індивідуальний розмір пухлини, що дорівнює 10 % маси тіла) і втрата більше ніж 20 % маси тіла порівняно з масою тіла перед початком лікування. Відсоток зміни маси тіла можна розраховувати з використанням формули: Зміна маси тіла = [(C-I) / I] × 100, де C являє собою поточну масу тіла, а I являє собою масу тіла перед початком лікування. Розмір пухлини можна вимірювати двічі на тиждень у двох вимірах з використанням штангенциркулю, а об'єм можна виражати в мм^3 з використанням формули: $V=0,5\ a \times b^2$, де a й b є довгою і короткою осями пухлини відповідно. Повна регресія пухлини (ПР) визначається як пухлини, які зменшилися до розміру нижче межі пальпації (20 мм^3). Часткова регресія пухлини (ЧР) визначається як пухлини, які зменшилися принаймні наполовину порівняно з початковим об'ємом пухлини. Для того щоб вважати ПР або ЧР стійкими, необхідно, щоб ПР або ЧР спостерігалися мінімально впродовж трьох або більше послідовних вимірювань.

Підсумкова статистика, зокрема середнє значення й стандартна похибка середнього (СПС), представлені для об'єму пухлини за відмінністю об'ємів пухлин у кожній групі в кожній точці часу, показаних у таблицях до відповідних досліджень. Статистичний аналіз відмінності об'єму пухлин серед груп можна виконувати з використанням двофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з повторними вимірюваннями з наступним виконанням апостеріорного тесту Тьюкі з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism версії 6.

Хоча наведений опис розкриває принципи цього винаходу на прикладах, призначених для ілюстрації, зрозуміло, що практичне застосування винаходу охоплює всі звичайні варіації, адаптації й/або модифікації, які підпадають під обсяг наведених нижче пунктів формули винаходу та їхніх еквівалентів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



, (I)

де

R_1 вибирають з групи, що складається з:

i) нафталін-1-ілу, необов'язково заміщеного фтор- або амінозамісником;

і

ii) гетероарилу з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з дейтерію, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трифторметилу, циклопропілу, метоксиметилу, дифторметилу, 1,1-дифторетилу, гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, 1-етоксіетилу, гідрокси, метокси, етокси, фтору, хлору, брому, метилтіо, ціано, аміно, метиламіно, диметиламіно, 4-оксотетрагідрофуран-2-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілу, 1,4-діоксанілу, амінокарбонілу, метилкарбонілу, метиламінокарбонілу, оксо, 1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-2-ілу, N-(метил)формамідометилу, тетрагідрофуран-2-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу;

R_2 вибирають з групи, що складається з C_{1-4}алкілу, 1-метоксіетилу, дифторметилу, фтору, хлору, брому, ціано і трифторметилу;

G_1 являє собою N або C(R_4);

G_2 являє собою N або C(R_3);

таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;

R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано, C_{1-4}алкілу, фтору, хлору, брому, метилкарбонілу, метилтіо, метилсульфінілу і метансульфонілу; або коли G_1 являє

собою N, R_3 додатково вибирають з C_{1-4}алкоксикарбонілу;
R_4 вибирають з групи, що складається з:
i) водню, коли G_2 являє собою N;
ii) C_{1-4}алкокси;
iii) ціано;
iv) циклопропілокси;
v) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з триазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, піролілу, тіазолілу, тетразолілу, оксадіазолілу, імідазолілу, 2-амінопіримідин-4-ілу, 2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-2-ілу, 2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-2-ілу, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілу, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-1-ілу,
де гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з оксо, C_{1-4}алкілу, карбокси, метоксикарбонілу, амінокарбонілу, гідроксиметилу, амінометилу, (диметиламіно)метилу, аміно, метоксиметилу, трифторметилу, аміно(C_{2-4}алкіл)аміно або ціано;
vi) 1-метилпіперидин-4-ілокси;
vii) 4-метилпіперазин-1-ілкарбонілу;
viii) (4-амінобутил)амінокарбонілу;
ix) (4-аміно)бутокси;
x) 4-(4-амінобутил)-піперазин-1-ілкарбонілу;
xi) метоксикарбонілу;
xii) 5-хлор-6-(метоксикарбоніл)піридин-3-іламінокарбонілу;
xiii) 1,1-діоксоізотіазолідин-2-ілу;
xiv) 3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-ілу;
xv) 2-оксопіролідин-1-ілу;
xvi) (E)-(4-амінобут-1-ен-1-іламінокарбонілу;
xvii) дифторметокси;
і
xviii) морфолін-4-ілкарбонілу;
R_5 незалежно вибирають з групи, що складається з водню, хлору, фтору, брому, метокси, метилсульфонілу, ціано, C_{1-4}алкілу, етинілу, морфолін-4-ілу, трифторметилу, гідроксіетилу, метилкарбонілу, метилсульфінілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу, азетидин-2-ілу, метилтіо і 1,1-дифторетилу;
або R_4 і R_5 можуть бути взяті разом, утворюючи 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл, 8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл, 2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл, 4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл, 3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл, 1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл, 1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл, 2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-b]піридин-5-іл, 1,3-діоксоло[4,5]піридин-5-іл, 1-оксо-1,3-дигідроізобензофуран-5-іл, 2,2-диметилбензо[d][1,3]діоксол-5-іл, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл, 1-оксоізоіндолін-5-іл або 2-метил-1-оксоізоіндолін-5-іл, 1H-індазол-5-іл;
R_6 являє собою водень, C_{1-4}алкіл, фтор, 2-метоксіетокси, хлор, ціано або трифторметил;
R_7 являє собою водень або фтор;
за умови, що сполука формули (I) є відмінною від
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою 2H-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N і R_5 являє собою водень;
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою 1H-імідазол-1-іл, G_2 являє собою N і R_5 являє собою хлор;
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою 1H-1,2,3-триазол-1-іл, G_2 являє собою N і R_5 являє собою водень;
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою водень, G_2 являє собою N і R_5 являє собою фтор;
N-(2-хлор-3-піридиніл)-5-метил-1-(2-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксаміду;
N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-метил-1-(2-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксаміду і
5-метил-N-3-піридиніл-1-(2-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксаміду,
або її енантіомер, діастереомер, гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де R_1 вибирають з групи, що складається з:
i) нафталін-1-ілу, необов'язково заміщеного аміно- або фторзамісником;
і
ii) гетероарилу з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним

або двома замісниками, вибраними з дейтерію, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трифторметилу, метоксиметилу, дифторметилу, 1,1-дифторетилу, гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, метокси, фтору, хлору, брому, ціано, аміно, метиламіно, 4-оксотетрагідрофуран-2-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілу, 1,4-діоксанілу, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, оксо, N-(метил)формамідометилу, тетрагідрофуран-2-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу.

3. Сполука за п. 1, де R_1 вибирають з групи, що складається з:

i) нафталін-1-ілу, необов'язково заміщеного аміно- або фторзамісником;

і

ii) гетероарилу з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з дейтерію, метилу, дифторметилу, гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, фтору, ціано, аміно, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, оксо, тетрагідрофуран-2-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу.

4. Сполука за п. 1, де R_1 вибирають з групи, що складається з:

i) нафталін-1-ілу, необов'язково заміщеного аміно- або фторзамісником;

і

ii) гетероарилу з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, фтору, ціано, аміно або оксо.

5. Сполука за п. 1, де R_1 вибирають з групи, що складається з:

i) нафталін-1-ілу, 4-амінонафталін-1-ілу, 4-фторнафталін-1-ілу або 5-фторнафталін-1-ілу;

і

ii) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з ізохінолін-1-ілу, ізохінолін-4-ілу, ізохінолін-5-ілу, ізохінолін-8-ілу, хінолін-7-ілу, цинолін-4-ілу, імідазо[1,2-a]піразин-8-ілу, фталазин-1-ілу, нафтиридин-5-ілу, тієно[3,2-c]піридин-4-ілу, фуро[3,2-c]піридин-4-ілу, фуро[2,3-c]піридин-7-ілу, хіноксалін-5-ілу, 1H-індазолілфуро[3,2-b]піридин-7-ілу, піразоло[1,5-a]піразин-4-ілу, хінолін-4-ілу, хінолін-5-ілу, 1-аміноізохінолін-4-ілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-ілу, бензо[d]тіазол-7-ілу, 1-гідроксіізохінолін-5-ілу, бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-ілу, тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, піразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, тієно[3,2-b]піридин-7-ілу, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-ілу, 1-аміно-8-фторізохінолін-4-ілу, 8-фторізохінолін-4-ілу, 1-ціаноізохінолін-5-ілу, піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ілу, 7-(1-гідроксіетил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, тієно[2,3-d]піримідин-4-ілу, тієно[2,3-c]піридин-7-ілу, 1,7-нафтиридин-5-ілу, піроло[1,2-a]піразин-1-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-амінокарбонілізохінолін-4-ілу, бензо[d]тіазол-4-ілу, 8-фтор-1-гідроксіізохінолін-4-ілу, тієно[3,2-d]піримідин-4-ілу, 8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 3-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-оксохінолін-4-ілу, 8-амінохінолін-5-ілу, бензо[d]оксазол-4-ілу, 3-метилтієно[3,2-b]піридин-7-ілу, 1-(гідроксиметил)ізохінолін-4-ілу, (3R-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 2-(дифторметил)хінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-5-ілу, 1-гідроксіізохінолін-4-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 7-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 1-ціаноізохінолін-4-ілу, 1-(1(R)-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, хіназолін-4-ілу, 2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, тіазоло[5,4-d]піримідин-7-ілу, 6-N-оксидотієно[2,3-c]піридин-4-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, фуро[2,3-d]піримідин-4-ілу, 2-фторхінолін-5-ілу, бензо[d]ізотіазол-3-ілу, 7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, 1-(гідроксіетил)хінолін-4-ілу, 1-(метоксиметил)ізохінолін-4-ілу, 1-фторізохінолін-4-ілу, 1-(дифторметил)ізохінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-4-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2(R)-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-(амінокарбоніл)хінолін-4-ілу, 1H-індазол-7-ілу, 1-(1,4-діоксан-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-хлорізохінолін-4-ілу, 2-ціанохінолін-4-ілу, 8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-ілу, бензо[d]ізоксазол-3-ілу, 2-амінобензо[d]тіазол-7-ілу, 1,7-нафтиридин-4-ілу, імідазо[1,2-a]піразин-5-ілу, (N-(метил)формамідо)метил)ізохінолін-4-ілу, [1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 2-метилбензо[d]оксазол-7-ілу, 1,5-нафтиридин-4-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-індазол-3-ілу, 1-(1,1-дифторетил)ізохінолін-4-ілу, 1-(1(^{x}S)-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 1-(метиламіно)ізохінолін-4-ілу, 4-фторізохінолін-1-ілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридин-7-ілу, 5-фторхінолін-8-ілу, 6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-ілу, 8-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 1-(4-оксотетрагідрофуран-2R-

іл)ізохінолін-4-ілу, 1-(диметиламіно)ізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-7-ілу, 2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 2-метоксихінолін-4-ілу, імідазо[1,2-a]піримідин-5-ілу, 2-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 1-(1-етоксіетил)ізохінолін-4-ілу, 2-(азетидин-2-іл)хінолін-4-ілу, 2-метилбензо[d]тіазол-7-ілу, 2-ацетилхінолін-4-ілу, 1-(метилтіо)ізохінолін-4-ілу, 2-амінохінолін-5-ілу, 1-метоксіізохінолін-5-ілу, імідазо[1,2-b]піридазин-6-ілу, 1-(піролідин-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 4-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 1-ацетилізохінолін-5-ілу, 1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-етоксіізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-ілу, 1-аміноізохінолін-5-ілу, 1-метил-1H-індазол-4-ілу, 2-амінохінолін-4-ілу, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-ілу, 1-(азетидин-3-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-метилтієно[3,2-b]піридин-7-ілу, бензо[d][1,2,3]тіадіазол-4-ілу, 1-(1(S)-гідроксіетил)ізохінолін-5-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-8-ілу, 2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-ілу, 2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-ілу, 1-(1(R)-гідроксіетил)ізохінолін-5-ілу, 1,6-нафтиридин-4-ілу, 1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ілу, 2-амінокарбонілхінолін-5-ілу, 2-хлорхінолін-5-ілу, 2-хлорхінолін-4-ілу, 2-ціанохінолін-5-ілу, 2-метоксихінолін-5-ілу, 2-метилбензо[d]оксазол-4-ілу, 2-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 2-(азетидин-2-іл)хінолін-5-ілу, 1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-5-ілу, 1,5-біс(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, 8-фтор-1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (R)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (S)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, 3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 8-(3-гідроксіазетидин-1-іл)імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)піразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-5-ілу і 1-(1-трет-бутоксикарбонілазетидин-2-іл)ізохінолін-5-ілу.

6. Сполука за п. 1, де R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, ціано, брому, хлору і трифторметилу.

7. Сполука за п. 6, де R_2 являє собою трифторметил.

8. Сполука за п. 1, де R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано, метилкарбонілу, метилтіо, метилсульфінілу, метансульфонілу і хлору; або коли G_1 являє собою N, R_3 додатково вибирають з C_{1-4}алкоксикарбонілу.

9. Сполука за п. 1, де R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано і хлору.

10. Сполука за п. 1, де G_2 являє собою N.

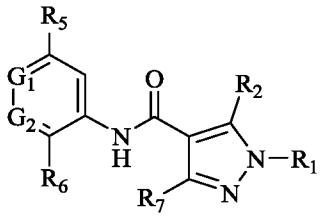
11. Сполука за п. 1, де R_5 являє собою водень, хлор, фтор, бром, ціано, метил, етил або трифторметил; або R_4 і R_5 можуть бути взяті разом, утворюючи 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл або 8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл.

12. Сполука за п. 11, де R_5 являє собою водень, хлор або ціано.

13. Сполука за п. 1, де R_6 являє собою водень або метил.

14. Сполука за п. 1, де R_7 являє собою водень.

15. Сполука формули (I):



, (I)

де

R_1 вибирають з групи, що складається з:

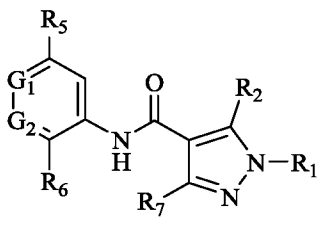
i) нафталін-1-ілу, 4-фторнафталін-1-ілу, 5-фторнафталін-1-ілу або 4-амінонафталін-1-ілу;

і

ii) гетероарилу з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з дейтерію, метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, трифторметилу, метоксиметилу, дифторметилу, 1,1-дифторетилу, гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, метокси, фтору, хлору, брому, ціано, аміно, метиламіно, 4-оксотетрагідрофуран-2-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілу, 1,4-діоксанілу, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, оксо, N-(метил)формамідометилу, тетрагідрофуран-2-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу;

R_2 незалежно вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, ціано, брому, хлору і трифторметилу;
G_1 являє собою N або C(R_4);
G_2 являє собою N або C(R_3);
таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;
R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано, метилкарбонілу, метилтіо, метилсульфінілу, метансульфонілу і хлору; або коли G_1 являє собою N, R_3 додатково вибирають з C_{1-4}алкоксикарбонілу;
R_4 незалежно вибирають з групи, що складається з:
i) водню, коли G_2 являє собою N;
ii) C_{1-4}алкокси;
iii) ціано;
iv) циклопропілокси;
v) карбокси;
vi) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з триазолілу, оксазолілу, піразолілу, тіазолілу, оксадіазолілу, імідазолілу і 2-амінопіримідин-4-ілу,
де гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C_{1-4}алкілу, карбокси, метоксикарбонілу, гідроксиметилу, амінокарбонілу, (диметиламіно)метилу, аміно, метоксиметилу, трифторметилу, аміно(C_{2-4}алкіл)аміно і ціано;
vii) 1-метилпіперидин-4-ілокси;
viii) 4-метилпіперазин-1-ілкарбонілу;
ix) (4-амінобутил)амінокарбонілу;
x) (4-аміно)бутокси;
xi) метоксикарбонілу;
xii) 5-хлор-6-(метоксикарбоніл)піридин-3-іламінокарбонілу;
xiii) 1,1-діоксоізотіазолідин-2-ілу;
і
xiv) морфолін-4-ілкарбонілу;
R_5 являє собою водень, хлор, фтор, бром, ціано, метил, етил або трифторметил; або R_4 і R_5 можуть бути взяті разом, утворюючи 8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл або 8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл;
R_6 являє собою водень або метил;
R_7 являє собою водень;
за умови, що сполука формули (I) є відмінною від
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою 2H-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N і R_5 являє собою водень;
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою 1H-імідазол-1-іл, G_2 являє собою N і R_5 являє собою хлор;
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою 1H-1,2,3-триазол-1-іл, G_2 являє собою N і R_5 являє собою водень;
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою C(R_4), де R_4 являє собою водень, G_2 являє собою N і R_5 являє собою фтор;
N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-метил-1-(2-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксаміду і
5-метил-N-3-піридиніл-1-(2-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксаміду,
або її енантіомер, діастереомер, гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука формули (I):

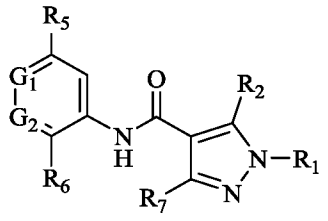


, (I)

де
R_1 вибирають з групи, що складається з:
i) нафталін-1-ілу, необов'язково заміщеного аміно- або фторзамісником;
і

ii) гетероарилу з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з дейтерію, метилу, дифторметилу, гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, фтору, ціано, аміно, амінокарбонілу, метиламінокарбонілу, оксо, тетрагідрофуран-2-ілу, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу;
R_2 вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, ціано і трифторметилу;
G_1 являє собою N або $C(R_4)$;
G_2 являє собою N або $C(R_3)$;
таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;
R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано і хлору;
R_4 незалежно вибирають з групи, що складається з:
i) водню, коли G_2 являє собою N;
ii) C_{1-4}алкокси;
iii) ціано;
iv) циклопропілокси;
v) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з триазолілу, оксазолілу, піразолілу, тіазолілу, оксадіазолілу і імідазолілу, де гетероарил необов'язково заміщений одним або двома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з метилу, карбокси, метоксикарбонілу, гідроксиметилу, амінокарбонілу, (диметиламіно)метилу і аміно, метоксиметилу;
vi) (4-аміно)бутокси;
vii) метоксикарбонілу;
viii) 5-хлор-6-(метоксикарбоніл)піридин-3-іламінокарбонілу;
і
ix) 1,1-діоксоізотіазолідин-2-ілу;
R_5 являє собою водень, хлор, бром або ціано;
R_6 являє собою водень або метил;
R_7 являє собою водень;
за умови, що сполука формули (I) є відмінною від
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 2H-1,2,3-триазол-2-іл, G_2 являє собою N і R_5 являє собою водень;
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 1H-імідазол-1-іл, G_2 являє собою N і R_5 являє собою хлор;
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою 1H-1,2,3-триазол-1-іл, G_2 являє собою N і R_5 являє собою водень;
сполуки, у якій R_1 являє собою ізохінолін-8-іл, R_2 являє собою трифторметил, G_1 являє собою $C(R_4)$, де R_4 являє собою водень, G_2 являє собою N і R_5 являє собою фтор;
N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-метил-1-(2-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксаміду і
5-метил-N-3-піридиніл-1-(2-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксаміду,
або її енантіомер, діастереомер, гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

17. Сполука формули (I):

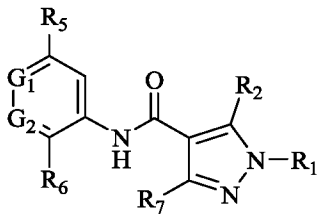


, (I)

де
R_1 вибирають з групи, що складається з:
i) нафталін-1-ілу, необов'язково заміщеного аміно- або фторзамісником;
і
ii) гетероарилу з дев'яти-десяти членів, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з O, N і S; таким чином, що не більше ніж один гетероатом являє собою O або S; де вказаний гетероарил ii) необов'язково незалежно заміщений одним або двома замісниками, вибраними з гідроксиметилу, 1-гідроксіетилу, гідрокси, фтору, ціано,

аміно, оксо, 3-гідроксипіролідин-1-ілу, піролідин-2-ілу, 3-гідроксіазетидинілу, азетидин-3-ілу або азетидин-2-ілу;
R_2 вибирають з групи, що складається з метилу, ізопропілу, ціано і трифторметилу;
G_1 являє собою N або C(R_4);
G_2 являє собою N або C(R_3);
таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;
R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано і хлору;
R_4 вибирають з групи, що складається з:
i) метокси;
ii) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-карбокси-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, оксазол-2-ілу, 4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-ілу, 4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метоксикарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-амінокарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу, 1,3,4-оксадіазол-2-ілу, 2-метил-2H-тетразол-5-ілу, 5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-ілу, 4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-ілу, 4-ціано-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 5-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-ілу, 2H-1,2,3-триазол-4-ілу, 2H-тетразол-5-ілу, 4-(амінометил)-1H-піразол-1-ілу, 4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 2-метил-2H-тетразол-5-ілу і 4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ілу;
і
iii) метоксикарбонілу;
R_5 являє собою водень, хлор або ціано;
R_6 являє собою водень або метил;
R_7 являє собою водень;
за умови, що сполука формули (I) є відмінною від N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-5-метил-1-(2-хінолініл)-1H-піразол-4-карбоксаміду,
або її енантіомер, діастереомер, гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука формули (I):



, (I)

де
R_1 незалежно вибирають з групи, що складається з:
i) нафталін-1-ілу, 4-амінонафталін-1-ілу, 4-фторнафталін-1-ілу або 5-фторнафталін-1-ілу;
і
ii) гетероарилу, вибраного з групи, що складається з ізохінолін-1-ілу, ізохінолін-4-ілу, ізохінолін-5-ілу, ізохінолін-8-ілу, хінолін-7-ілу, цинолін-4-ілу, імідазо[1,2-a]піразин-8-ілу, фталазин-1-ілу, нафтиридин-5-ілу, тієно[3,2-c]піридин-4-ілу, фуро[3,2-c]піридин-4-ілу, фуро[2,3-c]піридин-7-ілу, хіноксалін-5-ілу, 1H-індазолілфуро[3,2-b]піридин-7-ілу, піразоло[1,5-a]піразин-4-ілу, хінолін-4-ілу, хінолін-5-ілу, 1-аміноізохінолін-4-ілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-ілу, бензо[d]тіазол-7-ілу, 1-гідроксіізохінолін-5-ілу, бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-ілу, тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, піразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, тієно[3,2-b]піридин-7-ілу, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-ілу, 1-аміно-8-фторізохінолін-4-ілу, 8-фторізохінолін-4-ілу, 1-ціаноізохінолін-5-ілу, піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ілу, 7-(1-гідроксіетил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, тієно[2,3-d]піримідин-4-ілу, тієно[2,3-c]піридин-7-ілу, 1,7-нафтиридин-5-ілу, піроло[1,2-a]піразин-1-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-амінокарбонілізохінолін-4-ілу, бензо[d]тіазол-4-ілу, 8-фтор-1-гідроксіізохінолін-4-ілу, тієно[3,2-d]піримідин-4-ілу, 8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 3-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-оксохінолін-4-ілу, 8-амінохінолін-5-ілу, бензо[d]оксазол-4-ілу, 3-метилтієно[3,2-b]піридин-7-ілу, 1-(гідроксиметил)ізохінолін-4-ілу, (3R-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 2-(дифторметил)хінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-5-ілу, 1-гідроксіізохінолін-4-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 7-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 1-ціаноізохінолін-4-ілу, 1-(1(R)-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, хіназолін-4-ілу, 2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, тіазоло[5,4-d]піримідин-7-ілу, 6-N-оксидотієно[2,3-c]піридин-4-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-3-ілу, фуро[2,3-d]піримідин-4-ілу, 2-фторхінолін-5-ілу, бензо[d]ізотіазол-3-ілу, 7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-

ілу, 1-(гідроксіетил)хінолін-4-ілу, 1-(метоксиметил)ізохінолін-4-ілу, 1-фторізохінолін-4-ілу, 1-(дифторметил)ізохінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-4-ілу, 8-фторхінолін-5-ілу, 1-(тетрагідрофуран-2(R)-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-(амінокарбоніл)хінолін-4-ілу, 1H-індазол-7-ілу, 1-(1,4-діоксан-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 1-хлорізохінолін-4-ілу, 2-ціанохінолін-4-ілу, 8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-ілу, бензо[d]ізоксазол-3-ілу, 2-амінобензо[d]тіазол-7-ілу, 1,7-нафтиридин-4-ілу, імідазо[1,2-a]піразин-5-ілу, (N-(метил)формамідо)метил)ізохінолін-4-ілу, [1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 2-метилбензо[d]оксазол-7-ілу, 1,5-нафтиридин-4-ілу, 5-оксопіролідин-2-ілізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-індазол-3-ілу, 1-(1,1-дифторетил)ізохінолін-4-ілу, 1-(1(^{x}S)-гідроксіетил)ізохінолін-4-ілу, 1-(метиламіно)ізохінолін-4-ілу, 4-фторізохінолін-1-ілу, 1H-піразоло[4,3-b]піридин-7-ілу, 5-фторхінолін-8-ілу, 6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-ілу, 8-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 1-(4-оксотетрагідрофуран-2R-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-(диметиламіно)ізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-7-ілу, 2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-ілу, 2-метоксихінолін-4-ілу, імідазо[1,2-a]піримідин-5-ілу, 2-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 1-(1-етоксіетил)ізохінолін-4-ілу, 2-(азетидин-2-іл)хінолін-4-ілу, 2-метилбензо[d]тіазол-7-ілу, 2-ацетилхінолін-4-ілу, 1-(метилтіо)ізохінолін-4-ілу, 2-амінохінолін-5-ілу, 1-метоксіізохінолін-5-ілу, імідазо[1,2-b]піридазин-6-ілу, 1-(піролідин-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 4-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 1-ацетилізохінолін-5-ілу, 1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-етоксіізохінолін-4-ілу, 1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-ілу, 1-аміноізохінолін-5-ілу, 1-метил-1H-індазол-4-ілу, 2-амінохінолін-4-ілу, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-ілу, 1-(азетидин-3-іл)ізохінолін-4-ілу, 2-метилтієно[3,2-b]піридин-7-ілу, бензо[d][1,2,3]тіадіазол-4-ілу, 1-(1(S)-гідроксіетил)ізохінолін-5-ілу, імідазо[1,2-a]піридин-8-ілу, 2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-ілу, 2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-ілу, 1-(1(R)-гідроксіетил)ізохінолін-5-ілу, 1,6-нафтиридин-4-ілу, 1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ілу, 2-амінокарбонілхінолін-5-ілу, 2-хлорхінолін-5-ілу, 2-хлорхінолін-4-ілу, 2-ціанохінолін-5-ілу, 2-метоксихінолін-5-ілу, 2-метилбензо[d]оксазол-4-ілу, 2-(дифторметил)хінолін-5-ілу, 2-(азетидин-2-іл)хінолін-5-ілу, 1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-5-ілу, 1,5-біс(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-ілу, 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, 8-фтор-1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (R)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, (S)-8-фтор-1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-ілу, 3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-ілу, 8-(3-гідроксіазетидин-1-іл)імідазо[1,2-a]піридин-5-ілу, 7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)піразоло[1,5-a]піридин-4-ілу, 1-(3-гідроксіазетидин-1-іл)ізохінолін-5-ілу і 1-(1-трет-бутоксикарбонілазетидин-2-іл)ізохінолін-5-ілу;

R_2 являє собою трифторметил;

G_1 являє собою N або C(R_4);

G_2 являє собою N або C(R_3);

таким чином, що в будь-якому випадку тільки один з G_1 і G_2 являє собою N;

R_3 незалежно вибирають з групи, що складається з трифторметилу, ціано і хлору;

R_4 незалежно вибирають з групи, що складається з 2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-карбокси-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, оксазол-2-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, 4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-ілу, 4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-метоксикарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 4-амінокарбоніл-2H-1,2,3-триазол-2-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу і 1,3,4-оксадіазол-2-ілу;

R_5 являє собою водень, хлор, бром або ціано;

R_6 являє собою водень або метил;

R_7 являє собою водень;

або її енантіомер, діастереомер, гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука, вибрана з групи, що складається з наступних сполук:

N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;

1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-(3-хлор-4-метоксифеніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-хлорфеніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ізобутил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-етил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ізопропіл-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-метилізохінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензофуран-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(1-метоксіетил)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-(6-ціано-5-фторпіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-3-хлор-5-(3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамідо)піколінат;
N-(5-хлор-6-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(дифторметил)-1-(ізохінолін-1-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(4-(2-амінопіримідин-4-іл)-3-хлорфеніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-фтор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-ціано-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(тіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-метил-1-(хінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метилізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-фторхінолін-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-індазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(4-амінобутил)-3-хлор-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-

карбоксамідо)піколінамід;
1-(ізохінолін-4-іл)-N-(2-метил-6-(трифторметил)піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-6-хлор-4-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат;
метил-4-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат;
N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-циклопропоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-((1-метилпіперидин-4-іл)окси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-етоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(4-амінобутокси)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(8-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-циклопропоксипіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(цинолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(8-хлор-4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,6-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(4-(4-амінобутил)піперазин-1-карбоніл)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фталазин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піразин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1H-імідазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хіноксалін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(2-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-

піразол-4-карбоксамід;
трет-бутил-2-(5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-іл)азетидин-1-карбоксилат;
N-(3-(метилсульфоніл)-4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1,5-біс(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(4-метил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-(метилсульфоніл)-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-(азетидин-2-іл)хінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-метил-6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(2,5-діетил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксихінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-ціанохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-хлорхінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-хлорхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-2-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,6-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2-оксопіролідин-1-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(5-ціано-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
2-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-

триазол-4-карбонова кислота;
N-(1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(2-метилпіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилтієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-(азетидин-3-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота;
N-(5-метокси-6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(4-амінобутил)-3-ціано-5-(1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід;
N-(4-(4-(амінометил)-1H-піразол-1-іл)-3-метилфеніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-амінохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-метил-6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-етоксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-(азетидин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-амінохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-ацетилізохінолін-5-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(піролідин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(дифторметокси)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-b]піридазин-6-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-амінохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
2-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метилтіо)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-3-фтор-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]тіазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-ціано-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-ацетилхінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]тіазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(5-(амінометил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-(азетидин-2-іл)хінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-етоксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-1-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат
1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-етил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піримідин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-метокси-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксихінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(2,5-диметил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(5-(метоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(2H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
3-(3-ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбонова кислота;
1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-2-(2-хлор-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)феніл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат;

N-(5-ціано-6-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат;
N-(6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]піридин-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціанопіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(диметиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-(дифторметил)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилфуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(дифторметил)ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(6-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(5-фторхінолін-8-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-піразоло[4,3-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фторізохінолін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1,1-дифторетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
5-хлор-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-1H-індазол-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(5-оксопіролідин-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-

(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-3-(3-ціано-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат;
N-(5-ціано-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,5-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(5-((диметиламіно)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилбензо[d]оксазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(4-(амінометил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-((N-метилформамідо)метил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піразин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,7-нафтиридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-амінобензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізотіазоло[5,4-b]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(1H-пірол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-амінобензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]ізоксазол-3-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
5-бром-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-ціанохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-хлорізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-

піразол-4-карбоксамід;
1-(1-(1,4-діоксан-2-іл)ізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1H-індазол-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-2-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(5-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(4-оксотетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-бром-6-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(дифторметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метоксиметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(1-гідроксіетил)хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-метилпіразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]ізотіазол-3-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин 6-оксид;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тіазоло[5,4-d]піримідин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метилімідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хіназолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-

4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-ціаноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-2-метил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-метил-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(дифторметил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-(метоксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(4-(4-(амінометил)-1H-піразол-1-іл)-3-хлорфеніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(дифторметил)хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-(метиламіно)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-4-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-фтор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(гідроксиметил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилтієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]оксазол-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-

(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(8-амінохінолін-5-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)хінолін-1-оксид;
N-(5-ціано-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-2-ціано-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)бензоат;
N-(6-(5-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-ціано-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-ціанопіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метилімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(5-аміно-1-метил-1H-піразол-3-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фтор-1-гідроксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]тіазол-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(імідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,7-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(1-гідроксіетил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат;
N-(5-хлор-6-(4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-ціаноізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміно-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(4-амінонафталін-1-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фтор-2-метоксифеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-Dхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(5-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміно-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід;
1-(7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-етиніл-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

(*R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксипіролідин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксипіролідин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-ціанотієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-циклопропілтієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-метилтієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-ціанотієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N-метилтієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(2-ціанопіридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(8-фторімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-ціано-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат;
1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(2-ціанопіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(2-(2-метоксіетокси)-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
або її енантіомер, гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

20. Сполука, вибрана з групи, що складається з наступних сполук:
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(2-метил-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-7-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
2-ціано-4-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)бензойна кислота;

N-(2-морфолінопіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(2-метоксипіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-метил-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-N-(піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
3-хлор-N,N-диметил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід;
3-хлор-N-метил-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(6-метил-5-(трифторметил)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
або її гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

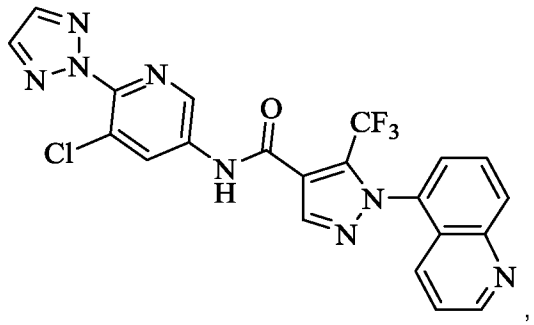
21. Сполука за п. 19, вибрана з групи, що складається з наступних сполук:
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(нафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензофуран-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторхінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат;
2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота;
1-(1-аміно-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміно-8-фторізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-гідроксіізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d][1,2,3]тіадіазол-7-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(5-фторнафталін-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(8-фторізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-b]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(оксазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-хлор-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-D-хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-Dхінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(4-амінонафталін-1-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(3-ціано-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)феніл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-(гідроксиметил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(4-((диметиламіно)метил)-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-бром-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піразин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
2-(3-хлор-5-(1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піридин-2-іл)-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксамід;

N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1,7-нафтиридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піроло[1,2-a]піразин-1-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(фуро[3,2-b]піридин-7-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-фтор-2-метоксифеніл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(бензо[d]тіазол-7-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(6-(4-аміно-2H-1,2,3-триазол-2-іл)-5-хлорпіридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-ціано-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(піразоло[1,5-a]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-хлорімідазо[1,2-a]піридин-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
1-(1-аміноізохінолін-4-іл)-N-(5-бром-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
метил-3-хлор-5-(1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамідо)піколінат;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(4-метил-2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(1-гідроксіетил)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-1-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)-N-метилтієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід;
4-(4-((5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-7-карбоксамід;
5-(4-((5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)карбамоїл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)ізохінолін-2-оксид;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-ціанохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-ціаноізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;

N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксихінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-метоксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-етоксіізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-2-метил-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-хлортієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(R)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(3-гідроксипіролідин-1-іл)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-ціано-6-метоксипіридин-3-іл)-1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(метилтіо)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксіазетидин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(7-(3-гідроксипіролідин-1-іл)тієно[2,3-c]піридин-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
(*S)-N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(1-(1-гідроксіетил)ізохінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(ізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
N-(5-хлор-6-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піридин-3-іл)-1-(хінолін-4-іл)-5-(трифторметил)-1H-піразол-4-карбоксамід;
і
1-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл)-5-(трифторметил)-N-(2-(трифторметил)піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід;
або її енантіомер, гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

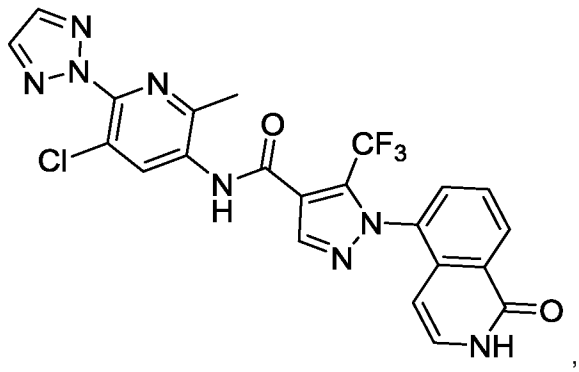
22. Сполука за п. 21, яка являє собою:



,

або її гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

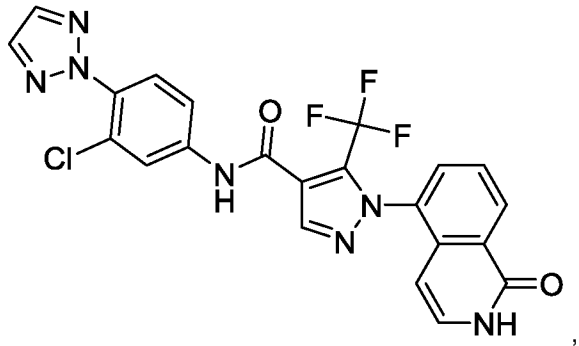
23. Сполука за п. 21, яка являє собою:



,

або її гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

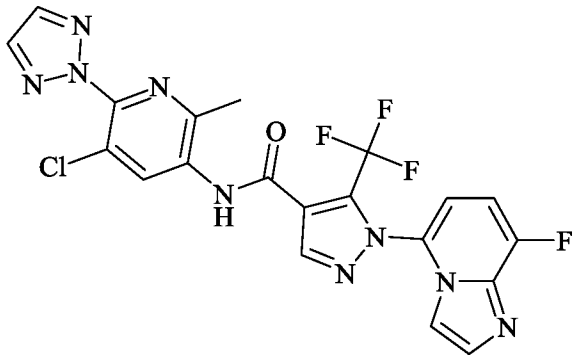
24. Сполука за п. 21, яка являє собою:



,

або її гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

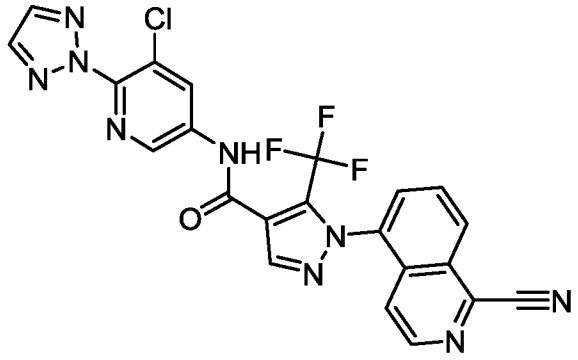
25. Сполука за п. 19, яка являє собою:



,

або її гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

26. Сполука за п. 19, яка являє собою:

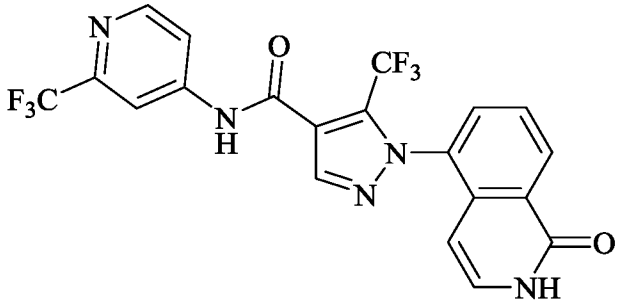


,

або її гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

27. Сполука за будь-яким з пп. 21-26, яка являє собою гідрат.

28. Сполука за п. 21, яка являє собою:



,

або її гідрат або фармацевтично прийнятна сіль.

29. Сполука за п. 28, яка являє собою гідрат.

30. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-29 і принаймні один(ну) фармацевтично прийнятний носій, фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і фармацевтично прийнятний розріджувач.

31. Фармацевтична композиція за п. 30, яка являє собою тверду лікарську дозовану форму для перорального введення.

32. Фармацевтична композиція за п. 30, яка являє собою сироп, еліксир або суспензією.

33. Сполука за будь-яким з пп. 1-29 для застосування для лікування захворювання, синдрому, стану або розладу, де на вказані захворювання, синдром, стан або розлад впливає інгібування MALT1.

34. Сполука за п. 33 для застосування для лікування захворювання, синдрому, стану або розладу, де вказані захворювання, синдром, стан або розлад вибирають з групи, що складається з дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), лімфоми з клітин мантії (MCL), фолікулярної лімфоми (FL) і лімфоми лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT), ревматоїдного артриту (RA), псоріатичного артриту (PsA), псоріазу (Pso), виразкового коліту (UC), хвороби Крона, системного червоного вовчака (SLE), астми й хронічної обструктивної хвороби легень (COPD).

35. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 30-32 для застосування для лікування захворювання, синдрому, стану або розладу, вибраних із групи, що складається з дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), лімфоми з клітин мантії (MCL), фолікулярної лімфоми (FL) і лімфоми лімфоїдної тканини слизових оболонок (MALT), ревматоїдного артриту (RA), псоріатичного артриту (PsA), псоріазу (Pso), виразкового коліту (UC), хвороби Крона, системного червоного вовчака (SLE), астми й хронічної обструктивної хвороби легень (COPD).

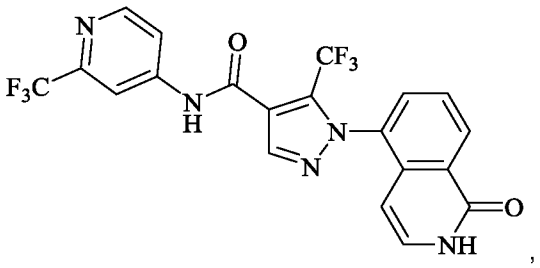
36. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-29 у комбінації з фармацевтичним агентом, вибраним із групи, що складається з інгібітора BTK, інгібітора SYK, інгібітора PKC, інгібітора шляху PI3K, інгібітора сімейства BCL, інгібітора JAK, інгібітора PIM-кінази, В-клітинного антигензв'язувального антитіла, агента перенаправлення імунних клітин, імуномодулюючого агента, антитіла проти PD1 й антитіла проти PD-L1, для лікування захворювання, синдрому, стану або розладу, де на вказане захворювання, синдром, стан або розлад впливає інгібування MALT1.

37. Застосування за п. 36, де інгібітор BTK являє собою ібрутиніб.

38. Застосування за п. 36, де В-клітинне антигензв'язувальне антитіло являє собою ритуксимаб.

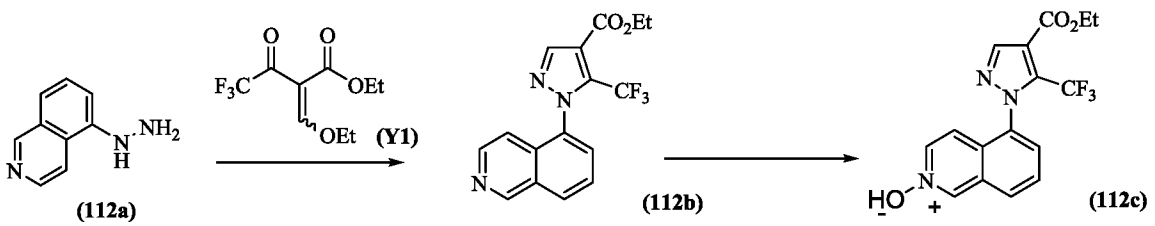
39. Застосування за п. 36, де імуномодулюючий агент являє собою даратумумаб.

40. Спосіб одержання сполуки, яка являє собою:



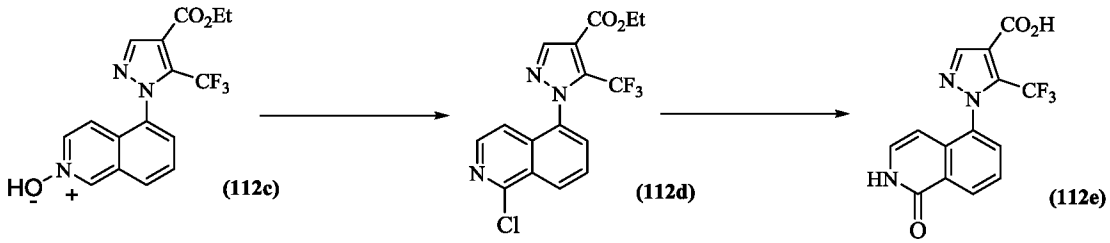
,

який включає стадії:

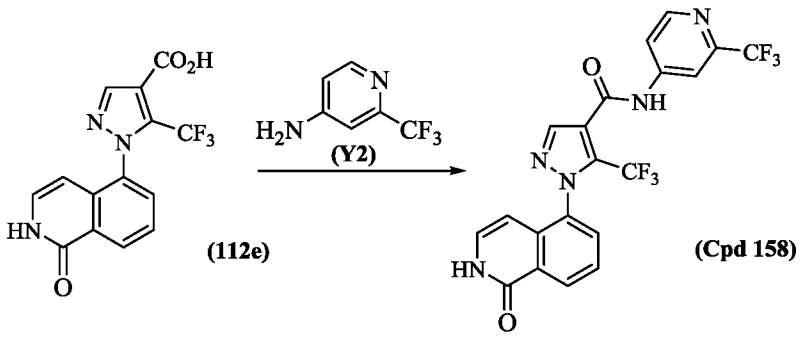


(i) взаємодія (112a) з проміжною сполукою (Y1) з одержанням (112b);

потім окиснення (112b) з одержанням (112c);

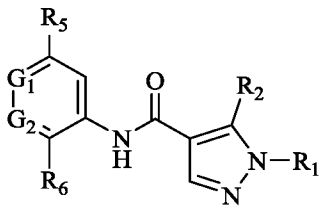


(ii) перетворення (112c) на (112d); подальша обробка (112d) концентрованою соляною кислотою з одержанням (112e); і



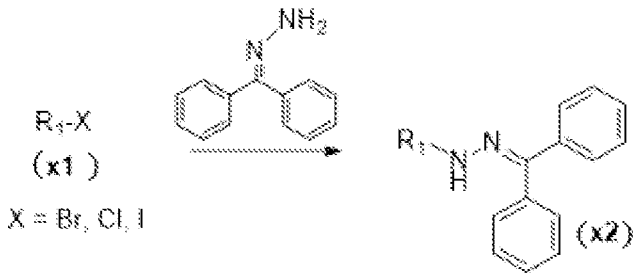
(iii) взаємодія (112e) з (Y2) у присутності органічного розчинника;
з одержанням вказаної сполуки.

41. Спосіб одержання сполуки формули (Ia):

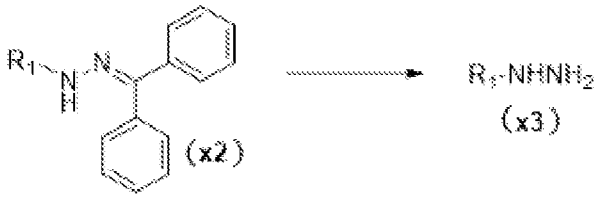


, (Ia)

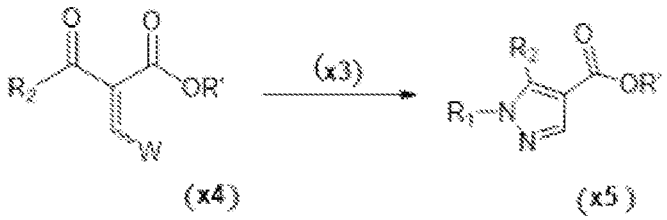
де R_1 являє собою 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-5-іл;
R_2 являє собою CF_3;
G_1 являє собою N;
G_2 являє собою $C(R_3)$, де R_3 являє собою трифторметил; і
R_5 і R_6 являють собою водень;
який включає стадії:



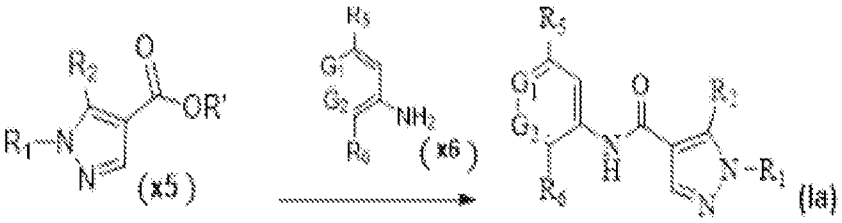
(i) взаємодія проміжної сполуки формули (x1), де X являє собою бром, хлор або йод, з бензофенонгідразином у присутності паладієвого каталізатора, ліганду та основи, з одержанням гідразину формули (x2);



(ii) кислотний гідроліз гідразину формули (x2) з одержанням гідразину формули (x3);



(iii) взаємодія проміжної сполуки формули (x4), де R' являє собою C_{1-4}алкіл і W являє собою OEt або NMe_2, з гідразином формули (x3) з одержанням піразолу формули (x5);



(iv) гідроліз піразолу формули (x5); і потім
перетворення на сполуку формули (Ia) шляхом сполучення з проміжною сполукою формули (x6).

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601