



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 118965

(13) C2

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 471/08 (2006.01)  
C07D 487/06 (2006.01)  
C07D 487/10 (2006.01)  
C07D 491/10 (2006.01)  
A61K 31/443 (2006.01)  
A61K 31/4433 (2006.01)  
A61K 31/4436 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 10254	(72) Винахідник(и):	Браун Джейсон В. (US), Девіс Мелінда (US), Айветак Ентоні (GB/US), Джоунз Бенджамін (US), Кірянов Андре А. (US), Кулер Джон (US), Ланьє Маріон (US), Міура Джоан (US), Мерфі Шон (US), Ван Сяолунь (US)
(22) Дата подання заявки:	26.03.2014	(73) Власник(и):	ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 541-0045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2019	(74) Представник:	Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/806,806, 61/916,715	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2010/093803 A1 (THEDE KAI [DE] ET AL), 15.04.2010 US 2010/305085 A1 (THEDE KAI [DE] ET AL), 02.12.2010 US 2011/294788 A1 (ALTENBURGER JEAN-MICHEL [FR] ET AL), 01.12.2011 US 2011/301148 A1 (ALTENBURGER JEAN-MICHEL [FR] ET AL), 08.12.2011 EP 0183159 A2 (BAYER AG [DE]), 04.06.1986
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	29.03.2013, 16.12.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.12.2015, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2019, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/031918, 26.03.2014		

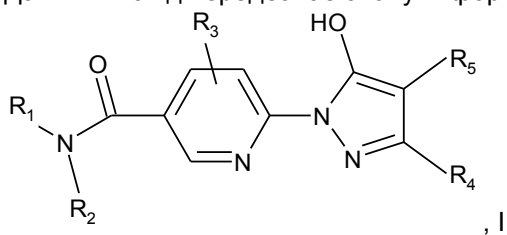
UA 118965 C2

**(54) 6-(5-ГІДРОКСИ-1Н-ПІРАЗОЛ-1-ІЛ)НІКОТИНАМІДНІ ІНГІБІТОРИ РНД**

---

**(57) Реферат:**

Даний винахід передбачає сполуки формули



які застосовують як інгібітори РНД, їх фармацевтичні композиції, способи лікування станів, пов'язаних з HIF, способи одержання сполук та їх проміжних сполук.

## ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

[0001] Даний винахід відноситься до галузі медичної хімії, фармакології та медицини.

## ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

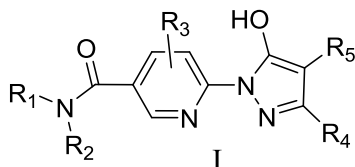
[0002] Даний винахід відноситься до нових сполук, способів і композицій, здатних знижувати активність ферменту пролілгідроксилази (PHD) HIF, збільшуючи в такий спосіб стабільність, та/або активність, та/або рівень фактора, що індукується гіпоксією (HIF).

[0003] HIF опосередковує зміни генної експресії під дією змін концентрації кисню в клітині. HIF являє собою гетеродимер, що має субодиницю (HIF- $\alpha$ ), яка регулюється киснем, і субодиницю (HIF- $\beta$ ), яка конститутивно експресується. У клітинах з достатнім вмістом кисню HIF- $\alpha$  гідроксильється пролілгідроксилазами за консервативними залишками проліну (PHD), що приводить до її швидкого руйнування. Пролілгідроксилази, PHD, існують у низці ізоформ і функціонують у якості сенсорів кисню сенсорів і в регуляції клітинного метаболізму під дією вмісту кисню в клітинах. Внаслідок ключової ролі PHD у сприйнятті кисню, інгібітори PHD є придатними при лікуванні серцево-судинних порушень, таких як ішемія, гематологічних порушень, таких як анемія, легеневих порушень, порушень головного мозку та ниркових порушень. Існує потреба у лікуванні таких станів і інших станів, описаних у даному документі, за допомогою сполук, які являють собою інгібітори PHD. Даний винахід передбачає інгібітори PHD.

[0004] Деякі інгібітори кальпаїну описані у WO2008/080969, інгібітори ліпоксигенази розкриті в US4698344, та бактерицидна активність розкрита в US4663327, інгібітори MtSK розкриті в WO2007/020426, та інгібітори PHD описані у US2010/035906 і US2010/0093803.

## КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

[0005] Даний винахід передбачає сполуку формули I



де

$R_1$  вибраний із групи, яка складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу та необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ гетероциклілу;

$R_2$  вибраний із групи, яка складається з водню,  $C_{3-8}$ циклоалкілу та необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкілу;

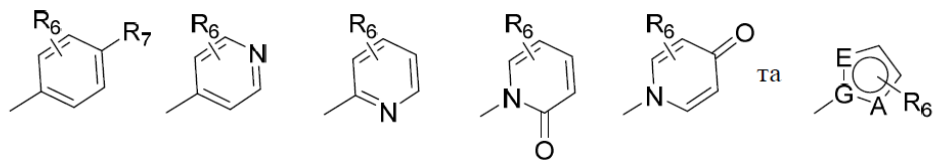
або

$R_1$  і  $R_2$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-12-членне насичене кільце, що необов'язково містить 1 або 2 додаткові гетероатоми кільця, незалежно вибрані з групи N, O та S, та необов'язково заміщене на кожному з атомів кільця вуглецю 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з ціано, галогену, гідрокси, аміно,  $C_{1-12}$ -заміщеного аміно, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ гетероциклілу,  $C_{1-9}$ аміду, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкокси, та заміщене на будь-якому додатковому азоті кільця замісником, незалежно вибраним із групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу та необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу;

$R_3$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, гідроксилу, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ціано, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкокси;

$R_4$  вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, метилу, етилу, метокси та трифторметилу;

$R_5$  вибраний із групи, яка складається з



45

G являє собою вуглець;

A вибраний із групи, яка складається з N, O, S,  $CR_6$  та  $NR_6$ ;

E вибраний із групи, яка складається з N, O, S та  $CR_6$ ;

за умови, що тільки один із A та E може являти собою O або S;

50 або G являє собою N, а A та E являють собою  $CR_6$ ;

або G та A являють собою N, а E являє собою CR<sub>6</sub>;

або G, A та E являють собою N;

R<sub>6</sub> щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси та трифторметилу;

5 R<sub>7</sub> вибраний із групи, яка складається з ціано та ціанометилу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

[0006] Даний винахід також передбачає фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

10 [0007] Сполуки за даним винаходом являють собою інгібітори PHD, та вони є придатними при лікуванні станів, пов'язаних з HIF, у тому числі серцево-судинних порушень. Таким чином, даний винахід передбачає застосування сполук за даним винаходом у якості медикаменту, у тому числі для одержання медикаменту. Даний винахід також передбачає способи лікування станів, пов'язаних з HIF, які включають введення пацієнтові, який потребує цього, ефективної

15 кількості сполук за даним винаходом.

[0008] Даний винахід також передбачає способи одержання інгібіторів PHD та їх проміжних сполук.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

20 [0009] Вираз "C<sub>1-3</sub>алкіл" відноситься до лінійного або розгалуженого алкільного ланцюга з одного-трьох атомів вуглецю.

[0010] Вираз "C<sub>1-4</sub>алкіл" відноситься до лінійного або розгалуженого алкільного ланцюга з одного-чотирьох атомів вуглецю.

25 [0011] Вираз "необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub>алкіл" відноситься до C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного 1-6 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>тіоалкокси, C<sub>1-9</sub>аміду, C<sub>1-7</sub>амідо, аміно, C<sub>1-8</sub>алкіламіно, C<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, C<sub>1-5</sub>карбонілокси, C<sub>1-8</sub>сульфонілу, ціано, необов'язково заміщеного C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, C<sub>3-8</sub>циклоалкокси, галогену, гідрокси, нітро, оксо, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-10</sub>гетероарилу та необов'язково заміщеного C<sub>5-10</sub>арилу.

30 [0012] Більш конкретно, "необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub>алкіл" відноситься до C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного 1-6 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-9</sub>аміду, аміно, C<sub>1-8</sub>алкіламіно, C<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, ціано, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, галогену, гідрокси, C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-якому азоті кільця C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-10</sub>гетероарилом, та необов'язково заміщеного фенілу.

35 [0013] Ще більш конкретно, "необов'язково заміщений C<sub>1-4</sub>алкіл" відноситься до C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного 1-6 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, галогену, гідрокси, C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-якому азоті кільця C<sub>1-4</sub>алкілом, та необов'язково заміщеного фенілу.

40 [0014] Вираз "C<sub>1-6</sub>алкіл" відноситься до лінійного або розгалуженого алкільного ланцюга з одного-шести атомів вуглецю.

45 [0015] Вираз "необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл" відноситься до C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з аміно, C<sub>1-8</sub>алкіламіно, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>тіоалкокси, C<sub>1-9</sub>аміду, C<sub>1-7</sub>амідо, C<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, C<sub>1-5</sub>карбонілокси, C<sub>1-8</sub>сульфонілу, ціано, необов'язково заміщеного C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, галогену, гідрокси, оксо, необов'язково заміщеного C<sub>1-10</sub>гетероарилу, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, та необов'язково заміщеного C<sub>5-10</sub>арилу.

50 [0016] Більш конкретно, "необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл" відноситься до C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-9</sub>аміду, аміно, C<sub>1-8</sub>алкіламіно, C<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, ціано, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, галогену, гідрокси, C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-якому азоті кільця C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-10</sub>гетероарилом, та необов'язково заміщеного фенілу.

55 [0017] Ще більш конкретно, "необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл" відноситься до C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, галогену, гідрокси, C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-якому азоті кільця C<sub>1-4</sub>алкілом, та необов'язково заміщеного фенілу.

[0018] Вираз "C<sub>1-8</sub>сульфоніл" відноситься до сульфону, зв'язаного з C<sub>1-6</sub>алкільною групою, C<sub>3-8</sub>циклоалкілом або необов'язково заміщеним фенілом.

[0019] Вираз "C<sub>1-2</sub>алкокси" відноситься до C<sub>1-2</sub>алкілу, тобто метилу та етилу, прикріпленого через атом кисню.

60 [0020] Вираз "C<sub>1-4</sub>алкокси" відноситься до C<sub>1-4</sub>алкілу, прикріпленого через атом кисню.

[0021] Вираз "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкокси" відноситься до  $C_{1-4}$ алкокси, необов'язково заміщеного 1-6 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-9}$ аміду,  $C_{1-5}$ оксикарбонілу, ціано, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу, галогену, гідрокси, необов'язково заміщеного  $C_{1-10}$ гетероарилу та необов'язково заміщеного  $C_{5-10}$ арилу. Оскільки слід розуміти, що у випадках, коли необов'язковий замісник являє собою  $C_{1-4}$ алкокси або гідрокси, то замісник, як правило, не знаходиться в альфа-положенні відносно місця прикріплення алкокси, вираз "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкокси" включає стабільні фрагменти та зокрема включає трифторметокси, дифторметокси та фторметокси.

[0022] Більш конкретно, "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкокси" відноситься до  $C_{1-4}$ алкокси, необов'язково заміщеного 1-6 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкокси, ціано,  $C_{3-8}$ циклоалкілу, галогену, гідрокси та необов'язково заміщеного фенілу. Ще більш конкретно, "необов'язково заміщений  $C_{1-4}$ алкокси" відноситься до трифторметокси, дифторметокси та фторметокси.

[0023] Вираз " $C_{1-9}$ амід" відноситься до групи  $-C(O)NR_aR_b$ , у якій  $R_a$  вибраний із групи, яка складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу, а  $R_b$  вибраний із групи, яка складається з водню,  $C_{1-3}$ алкілу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0024] Вираз " $C_{1-7}$ амідо" відноситься до групи  $-NHC(O)R_c$ , у якій  $R_c$  вибраний із групи, яка складається з водню,  $C_{1-6}$ алкілу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0025] Вираз " $C_{1-5}$ карбамойл" відноситься до O- або N-зв'язаного карбамату, заміщеного кінцевим  $C_{1-4}$ алкілом.

[0026] Вираз " $C_{1-5}$ уреїдо" відноситься до сечовини, необов'язково заміщеної  $C_{1-4}$ алкілом.

[0027] Вираз " $C_{1-8}$ алкіламіно" відноситься до групи  $-NR_dR_e$ , у якій  $R_d$  являє собою  $C_{1-4}$ алкіл, а  $R_e$  вибраний із групи, яка складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу.

[0028] Вираз " $C_{5-10}$ арил" відноситься до моноциклічного та поліциклічного ненасиченого вуглеводню із парними зв'язками, що має п'ять-десять атомів вуглецю, та включає циклопентилдієніл, феніл та нафтил.

[0029] Більш конкретно, " $C_{5-10}$ арил" відноситься до фенілу.

[0030] Вираз "необов'язково заміщений  $C_{5-10}$ арил" відноситься до  $C_{5-10}$ арилу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ тіоалкокси, аміно,  $C_{1-8}$ алкіламіно,  $C_{1-9}$ аміду,  $C_{1-7}$ амідо,  $C_{1-5}$ оксикарбонілу,  $C_{1-5}$ карбонілокси,  $C_{1-8}$ сульфонілу,  $C_{1-5}$ карбамойлу,  $C_{1-6}$ сульфоніламіду, аміноссульфонілу,  $C_{1-10}$ аміноссульфонілу,  $C_{1-5}$ уреїдо, ціано, галогену та гідроксилу.

[0031] Більш конкретно, "необов'язково заміщений  $C_{5-10}$ арил" відноситься до  $C_{5-10}$ арилу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано, галогену, гідрокси, аміно, трифторметилу та трифторметокси.

[0032] Ще більш конкретно, "необов'язково заміщений  $C_{5-10}$ арил" відноситься до фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано, галогену, трифторметилу та трифторметокси.

[0033] Вираз " $C_{1-5}$ оксикарбоніл" відноситься до оксикарбонільної групи ( $-CO_2H$ ) та її  $C_{1-4}$ алкілового естеру.

[0034] Вираз " $C_{1-5}$ карбонілокси" відноситься до карбонілокси-групи ( $-O_2CR_f$ ), у якій  $R_f$  вибраний із групи, яка складається з водню та  $C_{1-4}$ алкілу, наприклад, ацетокси.

[0035] Вираз " $C_{3-8}$ циклоалкіл" відноситься до моноциклічного або біциклічного насиченого або частково (але не повністю) ненасиченого алкільного кільця з трьох-восьми атомів вуглецю та включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і т.п. Слід розуміти, що вираз включає бензоконденсований циклопентил та циклогексил.

[0036] Вираз "необов'язково заміщений  $C_{3-8}$ циклоалкіл" відноситься до  $C_{3-8}$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-6 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-9}$ аміду,  $C_{1-7}$ амідо, аміно,  $C_{1-8}$ алкіламіно,  $C_{1-5}$ оксикарбонілу, ціано,  $C_{3-8}$ циклоалкілу,  $C_{3-8}$ циклоалкокси, галогену, гідрокси, нітро, оксо, необов'язково заміщеного  $C_{1-10}$ гетероарилу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0037] Більш конкретно, "необов'язково заміщений  $C_{3-8}$ циклоалкіл" відноситься до  $C_{3-8}$ циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкокси, галогену, гідрокси та  $C_{1-4}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-4}$ алкокси, галогеном та гідрокси.

[0038] Вираз " $C_{3-8}$ циклоалкокси" відноситься до  $C_{3-8}$ циклоалкілу, прикріпленого через атом кисню.

[0039] Вираз "галоген" та "галогено" відноситься до атома хлору, фтору, бром або йоду.

[0040] Вираз "C<sub>3-6</sub>гетероцикліл" відноситься до 4-8-членного моноциклічного або біциклічного насиченого або частково (але не повністю) ненасиченого кільця, що має три-шість атомів вуглецю та один або два гетероатоми, вибрані із групи, яка складається з азоту, кисню та сірки, та кільце необов'язково включає карбоніл з утворенням лактаму або лактону. Слід розуміти, що у випадку, коли включена сірка, то сірка може бути присутня у вигляді або -S-, або -SO-, або -SO<sub>2</sub>-. Також відповідно до цього вираз включає спіроконденсовані біциклічні системи. Наприклад, без обмеження, вираз включає азетидиніл, піролідиніл, піперидин, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, оксетаніл, діоксоланіл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофурил, гексагідропіримідиніл, тетрагідропіримідиніл, дигідроімідазоліл і т.п. Слід розуміти, що C<sub>3-6</sub>гетероцикліл може бути прикріплений у якості замісника через атом вуглецю кільця або атом азоту кільця.

[0041] Більш конкретно, "C<sub>3-6</sub>гетероцикліл" вибраний із групи, яка складається з азетидинілу, піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу, оксетанілу, тетрагідропіранілу, тетрагідротіопіранілу та тетрагідрофурилу.

[0042] Вираз "необов'язково заміщений C<sub>3-6</sub>гетероцикліл" відноситься до C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного на атомах вуглецю кільця 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-9</sub>аміду, C<sub>1-7</sub>амідо, аміно, C<sub>1-8</sub>алкіламіно, C<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, ціано, необов'язково заміщеного C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, C<sub>3-8</sub>циклоалкокси, галогену, гідрокси, нітро, оксо та необов'язково заміщеного фенілу; та необов'язково заміщеного на будь-якому азоті кільця замісником, незалежно вибраним із групи, яка складається з необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-10</sub>гетероарилу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0043] Більш конкретно, "необов'язково заміщений C<sub>3-6</sub>гетероцикліл" відноситься до C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, необов'язково заміщеного на атомах вуглецю кільця 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогену та гідрокси, та необов'язково заміщеного на будь-якому азоті кільця C<sub>1-4</sub>алкілом.

[0044] Вираз "C<sub>1-10</sub>гетероарил" відноситься до п'яти-тринадцяти-членного моноциклічного або поліциклічного повністю ненасиченого кільця або кільцевої системи з одним-десятьма атомами вуглецю та одним або декількома, як правило, одним-чотирма, гетероатомами, вибраними із групи, яка складається з азоту, кисню та сірки. Наприклад, без обмеження, вираз включає фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, оксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридил, піримідил, азеїніл, діазепініл, бензазеїніл, бензодіазепініл, бензофурил, бензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, бензізотіазоліл, бензізоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензоксазоліл, бензопіразиніл, бензопіразоліл, імідазопіридил, піразолопіридил, піролопіридил, хіназоліл, тієнопіридил, імідазопіридил, хіноліл, ізохіноліл, бензотіазоліл і т.п. Слід розуміти, що C<sub>1-10</sub>гетероарил може бути прикріплений у якості замісника через атом вуглецю кільця або атом азоту кільця, при цьому такий спосіб прикріплення доступний, наприклад, для піролілу, індолілу, імідазолілу, піразолілу, азеїнілу, триазолілу, піразинілу і т.д.

[0045] Більш конкретно, "C<sub>1-10</sub>гетероарил" вибраний із групи, яка складається з фурилу, тієнілу, піролілу, імідазолілу, оксазолілу, тіазолілу, піразолілу, тразолілу, піридили та піримідили.

[0046] Вираз "необов'язково заміщений C<sub>1-10</sub>гетероарил" відноситься до C<sub>1-10</sub>гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками на вуглеці, незалежно вибраними із групи, яка складається з аміно, C<sub>1-8</sub>алкіламіно, C<sub>1-9</sub>аміду, C<sub>1-7</sub>амідо, C<sub>1-5</sub>карбамоїлу, C<sub>1-6</sub>сульфоніламіду, аміносульфонілу, C<sub>1-10</sub>аміносульфонілу, C<sub>1-5</sub>уреїдо, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, галогену, гідроксилу, оксо, нітро, C<sub>1-5</sub>карбонілокси, C<sub>1-5</sub>оксикарбонілу та C<sub>1-8</sub>сульфонілу, та необов'язково заміщеного на кожному азоті замісником, незалежно вибраним із групи, яка складається з необов'язково заміщеного C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-8</sub>сульфонілу, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub>гетероциклілу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0047] Більш конкретно, "необов'язково заміщений C<sub>1-10</sub>гетероарил" відноситься до C<sub>1-10</sub>гетероарилу, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками на вуглеці, незалежно вибраними із групи, яка складається з аміно, C<sub>1-8</sub>алкіламіно, C<sub>1-9</sub>аміду, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, галогену, гідроксилу, оксо, трифторметилу та трифторметокси, та необов'язково заміщеного на азоті кільця C<sub>1-4</sub>алкілом.

[0048] Ще більш конкретно, "необов'язково заміщений C<sub>1-10</sub>гетероарил" відноситься до C<sub>1-10</sub>гетероарилу, вибраного з групи, яка складається з фурилу, тієнілу, піролілу, імідазолілу, оксазолілу, тіазолілу, піразолілу, діазолілу, піридили, піримідили та триазолілу, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з C<sub>1-</sub>

алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, галогену, трифторметилу та трифторметокси, та необов'язково заміщений на азоті кільця метилом.

[0049] Вираз "оксо" відноситься до атома кисню, зв'язаного подвійним зв'язком з атомом вуглецю, до якого він прикріплений, з утворенням карбонілу кетону або альдегіду. Наприклад, піридоновий радикал розглядають як оксо-заміщений С<sub>1-10</sub>гетероарил.

[0050] Вираз "необов'язково заміщений феніл" відноситься до фенільної групи, необов'язково заміщеної 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, С<sub>1-9</sub>аміду, аміно, С<sub>1-8</sub>алкіламіно, С<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, ціано, галогену, гідроксилу, нітро, С<sub>1-8</sub>сульфонілу та трифторметилу.

[0051] Більш конкретно, "необов'язково заміщений феніл" відноситься до фенільної групи, необов'язково заміщеної 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>алкокси, С<sub>1-9</sub>аміно, С<sub>1-8</sub>алкіламіно, С<sub>1-5</sub>оксикарбонілу, ціано, галогену, гідроксилу, нітро та трифторметилу.

[0052] Вираз "С<sub>1-6</sub>сульфоніламідо" відноситься до групи -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>g</sub>, у якій R<sub>g</sub> вибраний із групи, яка складається з С<sub>1-6</sub>алкілу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0053] Вираз "аміносульфоніл" відноситься до -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

[0054] Вираз "С<sub>1-10</sub>аміносульфоніл" відноситься до групи -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, у якій R<sub>h</sub> вибраний із групи, яка складається з водню та С<sub>1-4</sub>алкілу, та R<sub>i</sub> вибраний із групи, яка складається з С<sub>1-4</sub>алкілу та необов'язково заміщеного фенілу.

[0055] Вираз "С<sub>1-12</sub>-заміщений аміно" відноситься до групи -NR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>, у якій R<sub>j</sub> вибраний із групи, яка складається з водню та необов'язково заміщеного С<sub>1-4</sub>алкілу, а R<sub>k</sub> вибраний із групи, яка складається з необов'язково заміщеного С<sub>1-4</sub>алкілу та С<sub>3-8</sub>циклоалкілу.

[0056] Вираз "С<sub>1-4</sub>тіоалкокси" відноситься до С<sub>1-4</sub>алкілу, прикріпленого через атом сірки.

[0057] Вираз "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до солей фармацевтично прийнятних органічних кислот та основ або неорганічних кислот та основ. Такі солі добре відомі в даній галузі та включають солі, описані в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Прикладом є сіль соляної кислоти.

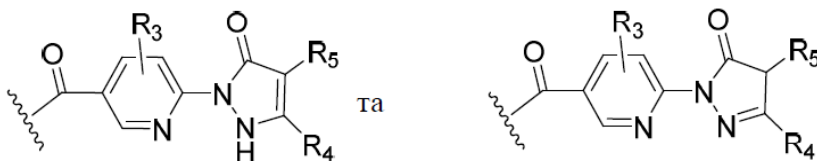
[0058] Вираз "заміщений", у тому числі, якщо застосовується в "необов'язково заміщений", відноситься до одного або декількох водневих радикалів групи, які замінені неводневими радикалами (замісником(ами)). Слід розуміти, що замісники можуть бути або однаковими, або відмінними в кожному положенні заміщення. Комбінації груп та замісників, передбачених даним винаходом, являють собою такі, які є стабільними або хімічно можливими.

[0059] Вираз "стабільний" відноситься до сполук, які суттєво не змінюються при впливі умов, при яких можливе їх одержання. У необмежувальному прикладі стабільна сполука або хімічно можлива сполука являє собою таку, яка суттєво не змінюється при витримуванні при температурі 40°C або менше за відсутності вологи або інших умов для хімічної активності приблизно протягом тижня.

[0060] Слід розуміти, що, якщо у виразах, зазначених у даному документі, згадується кількість атомів вуглецю, вищезазначена кількість відноситься до вищезазначеної групи та не включає будь-які атоми вуглецю, які можуть бути присутніми у будь-якому необов'язковому заміснику(ах) на ньому.

[0061] Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що деякі сполуки за даним винаходом існують у вигляді ізомерів. Усі стереоізомери сполук за даним винаходом, у тому числі геометричні ізомери, енантіомери та діастереомери у будь-якому співвідношенні, розглядаються як сполуки, що входять в обсяг даного винаходу.

[0062] Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що деякі сполуки за даним винаходом існують у вигляді таутомерів. Усі таутомерні форми сполук за даним винаходом розглядаються як сполуки, що входять в обсяг даного винаходу. Зокрема, слід розуміти, що сполуки формули I та варіанти здійснення, пов'язані з ними, можуть існувати або в гідрокси-формі, описаній формулою I, 1, 2, 3, 4 та 5, або в кето-формах, описаних нижче:



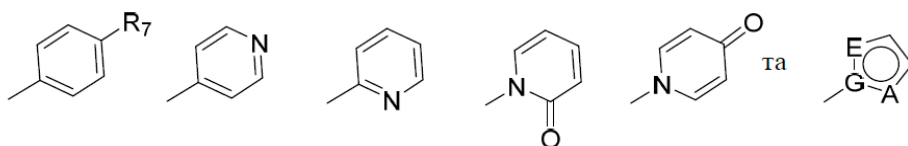
[0063] Сполуки за даним винаходом також включають усі фармацевтично прийнятні ізотопні варіанти, у яких щонайменше один атом замінений атомом, що має такий же атомний номер,

але має атомну масу, відмінну від переважної атомної маси. Ізотопи, придатні для включення в сполуки формули I, включають, наприклад, ізотопи водню, такі як  $^2\text{H}$  та  $^3\text{H}$ ; ізотопи вуглецю, такі як  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{14}\text{C}$ ; ізотопи азоту, такі як  $^{13}\text{N}$  та  $^{15}\text{N}$ ; ізотопи кисню, такі як  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  та  $^{18}\text{O}$ ; ізотопи сірки, такі як  $^{35}\text{S}$ ; ізотопи фтору, такі як  $^{18}\text{F}$ ; та ізотопи йоду, такі як  $^{123}\text{I}$  та  $^{125}\text{I}$ . Застосування

ізотопних варіантів (наприклад, дейтерію,  $^2\text{H}$ ) може забезпечити більшу метаболічну стабільність. Крім того, деякі ізотопні варіанти сполук за даним винаходом можуть включати радіоактивний ізотоп (наприклад, тритій,  $^3\text{H}$ , або  $^{14}\text{C}$ ), який може бути придатним у дослідженні розподілу в тканинах лікарського засобу та/або субстрату. Заміщення позитрон-активними ізотопами, такими як  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  та  $^{13}\text{N}$ , може бути придатним у дослідженнях за допомогою позитрон-емісійної томографії (PET) для вивчення міри заповнення рецептора субстратом. Мічені ізотопами сполуки можна одержати за допомогою способів, аналогічних описаним в іншому місці даного розкриття, з використанням відповідного міченого ізотопами реагенту замість неміченого реагенту.

[0064] Вираз "сполуки за даним винаходом" та "сполука за даним винаходом" та подібні включають варіант здійснення формул I, 1, 2, 3, 4 або 5 та інші більш конкретні варіанти здійснення, що охоплюються формулами I, 1, 2, 3, 4 або 5, описаними в даному документі, та наведені як приклад сполуки, описані в даному документі, та фармацевтично прийнятну сіль за кожним з даних варіантів здійснення.

[0065] Слід розуміти, що змінна  $R_6$  знаходиться у кожній вільній валентності у формулах:

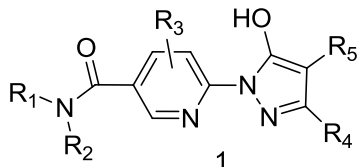


Тобто, зліва направо, перша, друга, третя, четверта та п'ята формула вище мають 4 групи  $R_6$ ; остання формула має 2-4 групи  $R_6$  залежно від A та E.

[0066] Подібно, у випадку змінної  $R_3$  вона зустрічається у кожній вільній валентності фрагмента піридинілу, описаного у формулах I, 1, 2 та 3.

[0067] Аналогічно, у випадку змінної  $R_8$  вона зустрічається у кожній вільній валентності фрагмента кільця, описаного у формулах 3 та 5, та у випадку змінної  $R_{10}$  вона зустрічається у кожній вільній валентності фрагмента кільця, описаного у формулі 4.

[0068] Один варіант здійснення даного винаходу передбачає сполуку формули 1



де

$R_1$  вибраний із групи, яка складається з необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-6}$ алкілу, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкілу та необов'язково заміщеного  $\text{C}_{3-6}$ гетероциклілу;

$R_2$  вибраний із групи, яка складається з водню та  $\text{C}_{1-4}$ алкілу;

або

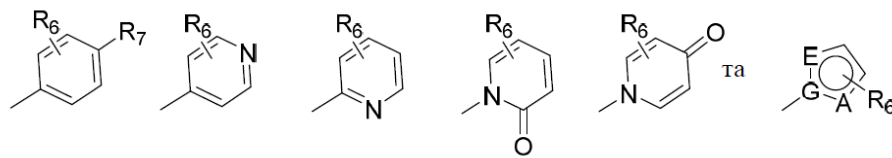
$R_1$  та  $R_2$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-8-членне насичене кільце, що необов'язково містить додатковий гетероатом кільця, вибраний із групи N, O та S, та необов'язково заміщене на будь-якому із атомів вуглецю кільця 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з ціано, галогену, гідрокси, аміно,  $\text{C}_{1-9}$ аміду,  $\text{C}_{1-4}$ алкілу,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси, гідроксиметилу та трифторметилу, та необов'язково заміщене на будь-якому необов'язковому додатковому азоті кільця необов'язково заміщеним  $\text{C}_{1-4}$ алкілом;

$R_3$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, гідроксилу, аміно,  $\text{C}_{1-8}$ алкіламіно, ціано, галогену, необов'язково заміщеного  $\text{C}_{1-6}$ алкілу та  $\text{C}_{1-4}$ алкокси;

$R_4$  вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, метилу, етилу, метокси та трифторметилу;

$R_5$  вибраний із групи, яка складається з





G являє собою вуглець;

A вибраний із групи, яка складається з N, O, S, CR<sub>6</sub> та NR<sub>6</sub>;

5 E вибраний із групи, яка складається з N, O, S та CR<sub>6</sub>;

за умови, що тільки один з A та E може являти собою O або S;

або G являє собою N, а A та E являють собою CR<sub>6</sub>;

або G та A являють собою N, а E являє собою CR<sub>6</sub>;

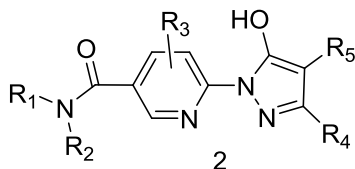
або G, A та E являють собою N;

10 R<sub>6</sub> щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси та трифторметилу;

R<sub>7</sub> вибраний із групи, яка складається з ціано та ціанометилу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

[0069] Один варіант здійснення даного винаходу передбачає сполуку формули 2



15

де

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-12-членне насичене кільце, що необов'язково містить 1 або 2 додаткові гетероатоми кільця, незалежно вибрані з групи N, O та S, та необов'язково заміщене на будь-якому з атомів кільця вуглецю 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з ціано, галогену, гідрокси, аміно, C<sub>1-12</sub>-заміщеного аміно, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, C<sub>1-9</sub>аміду, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу та C<sub>1-4</sub>алкокси, та заміщене на будь-якому додатковому азоті кільця замісником, незалежно вибраним із групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>3-8</sub>циклоалкілу та необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу;

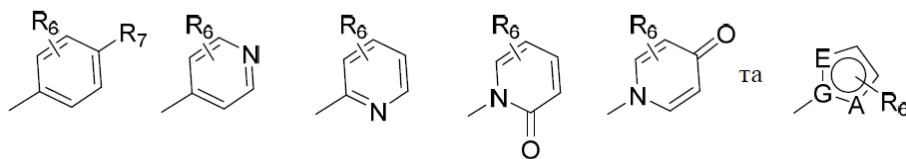
20

25 R<sub>3</sub> щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, гідроксилу, аміно, C<sub>1</sub>-алкіламіно, ціано, галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу та C<sub>1-4</sub>алкокси;

R<sub>4</sub> вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, метилу, етилу, метокси та трифторметилу;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка складається з

30



G являє собою вуглець;

A вибраний із групи, яка складається з N, O, S, CR<sub>6</sub> та NR<sub>6</sub>;

35 E вибраний із групи, яка складається з N, O, S та CR<sub>6</sub>;

за умови, що тільки один з A та E може являти собою O або S;

або G являє собою N, а A та E являють собою CR<sub>6</sub>;

або G та A являють собою N, а E являє собою CR<sub>6</sub>;

або G, A та E являють собою N;

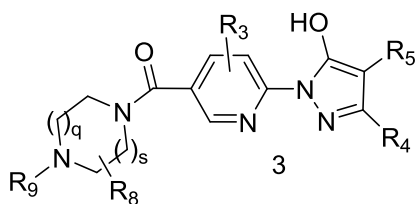
40

R<sub>6</sub> щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси та трифторметилу;

R<sub>7</sub> вибраний із групи, яка складається з ціано та ціанометилу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

[0070] Один варіант здійснення даного винаходу передбачає сполуку формули 3



де

q дорівнює 0, 1 або 2;

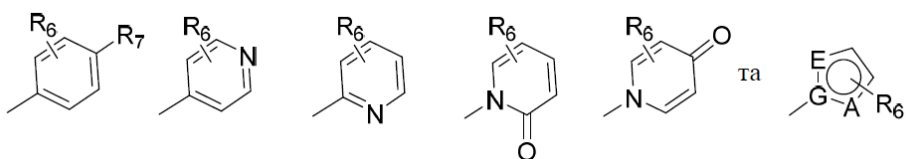
s дорівнює 0, 1 або 2;

5  $R_3$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, гідроксилу, аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно, ціано, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу та  $C_{1-4}$  алкокси;

$R_4$  вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, метилу, етилу, метокси та трифторметилу;

$R_5$  вибраний із групи, яка складається з

10



G являє собою вуглець;

A вибраний із групи, яка складається з N, O, S,  $CR_6$  та  $NR_6$ ;

15

E вибраний із групи, яка складається з N, O, S та  $CR_6$ ;

за умови, що тільки один з A та E може являти собою O або S;

або G являє собою N, а A та E являють собою  $CR_6$ ;

або G та A являють собою N, а E являє собою  $CR_6$ ;

або G, A та E являють собою N;

20

$R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену,  $C_{3-8}$  циклоалкілу, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та трифторметилу;

$R_7$  вибраний із групи, яка складається з ціано та ціанометилу;

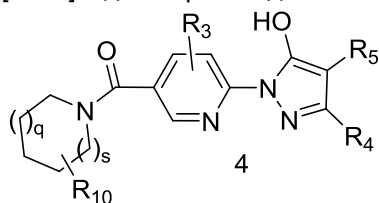
$R_8$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  алкокси та трифторметилу;

25

$R_9$  вибраний із групи, яка складається з водню,  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами фтору, та  $C_{3-8}$  циклоалкілу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

[0071] Один варіант здійснення даного винаходу передбачає сполуку формули 4



30

де

q дорівнює 0, 1 або 2;

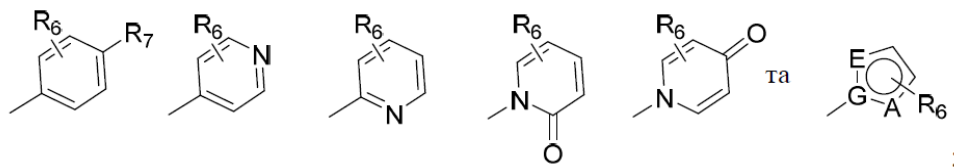
s дорівнює 0, 1 або 2;

$R_3$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, гідроксилу, аміно,  $C_{1-8}$  алкіламіно, ціано, галогену, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$  алкілу та  $C_{1-4}$  алкокси;

35

$R_4$  вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, метилу, етилу, метокси та трифторметилу;

$R_5$  вибраний із групи, яка складається з



G являє собою вуглець;

A вибраний із групи, яка складається з N, O, S, CR<sub>6</sub> та NR<sub>6</sub>;

5 E вибраний із групи, яка складається з N, O, S та CR<sub>6</sub>;

за умови, що тільки один з A та E може являти собою O або S;

або G являє собою N, а A та E являють собою CR<sub>6</sub>;

або G та A являють собою N, а E являє собою CR<sub>6</sub>;

або G, A та E являють собою N;

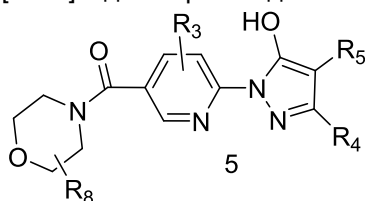
10 R<sub>6</sub> щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси та трифторметилу;

R<sub>7</sub> вибраний із групи, яка складається з ціано та ціанометилу;

15 R<sub>10</sub> щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, гідрокси, аміно, C<sub>1-12</sub>-заміщеного аміно, необов'язково заміщеного C<sub>3-6</sub>гетероциклілу, C<sub>1-9</sub>аміду, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу та C<sub>1-4</sub>алкокси, та заміщений на будь-якому додатковому азоті кільця замісником, незалежно вибраним із групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного C<sub>3-8</sub>циклоалкілу та необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

[0072] Один варіант здійснення даного винаходу передбачає сполуку формули 5



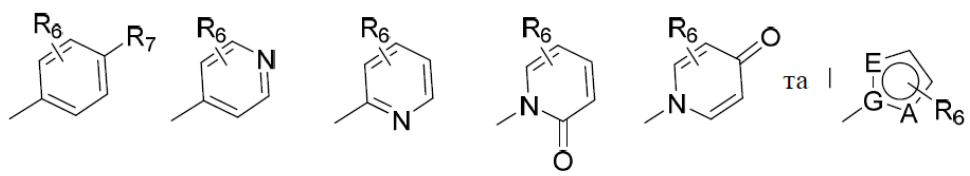
20

де

R<sub>3</sub> щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, гідроксилу, аміно, C<sub>1-8</sub>алкіламіно, ціано, галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу та C<sub>1-4</sub>алкокси;

25 R<sub>4</sub> вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, метилу, етилу, метокси та трифторметилу;

R<sub>5</sub> вибраний із групи, яка складається з



30

G являє собою вуглець;

A вибраний із групи, яка складається з N, O, S, CR<sub>6</sub> та NR<sub>6</sub>;

E вибраний із групи, яка складається з N, O, S та CR<sub>6</sub>;

за умови, що тільки один з A та E може являти собою O або S;

або G являє собою N, а A та E являють собою CR<sub>6</sub>;

35 або G та A являють собою N, а E являє собою CR<sub>6</sub>;

або G, A та E являють собою N;

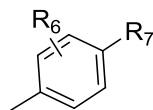
R<sub>6</sub> щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси та трифторметилу;

R<sub>7</sub> вибраний із групи, яка складається з ціано та ціанометилу;

40 R<sub>8</sub> щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси та трифторметилу;

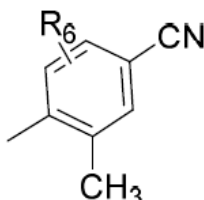
або її фармацевтично прийнятну сіль.

[0073] (a) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I, 1, 2, 3, 4 або 5, де R<sub>5</sub> являє собою

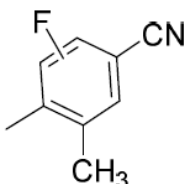


[0074] (b) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (a), де  $R_7$  являє собою ціано.

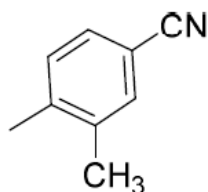
- 5 [0075] (ba) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (b), де один з  $R_6$  являє собою 3-метил, та кожний інший  $R_6$  незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, фтору та метилу, як зображено нижче:



- 10 [0076] (bb) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (b), де один з  $R_6$  являє собою 3-метил, один з  $R_6$  являє собою фтор, та кожний інший  $R_6$  являє собою водень, як зображено нижче:



- 15 [0077] (bc) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (b), де один з  $R_6$  являє собою 3-метил, та кожний інший  $R_6$  являє собою водень, як зображено нижче:

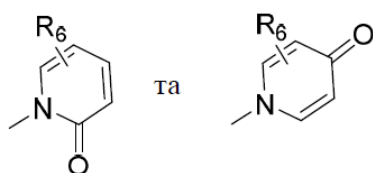


- 20 [0078] (c) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (a), де  $R_7$  являє собою ціанометил.

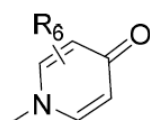
[0079] (ca) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (c), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу.

[0080] (cb) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (c), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, фтору та метилу.

- 25 [0081] (d) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I, 1, 2, 3, 4 або 5, де  $R_5$  вибраний із групи, яка складається з



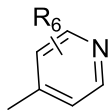
та



- 30 [0082] (da) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (d), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу.

[0083] (db) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (d), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, фтору та метилу.

[0084] (e) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I, 1, 2, 3, 4 або 5, де  $R_5$  являє собою



5

[0085] (ea) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (e), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу.

[0086] (eb) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (e), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, фтору та метилу.

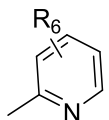
10 [0087] (f) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (e), де щонайменше одне з  $R_6$  являє собою метокси.

[0088] (fa) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (f), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу.

[0089] (fb) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (e), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, фтору та метилу.

15

[0090] (g) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I, 1, 2, 3, 4 або 5, де  $R_5$  являє собою



20 [0091] (ga) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (g), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу.

[0092] (gb) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (e), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, фтору та метилу.

[0093] (h) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I, 1, 2, 3, 4 або 5, де  $R_5$  являє собою



25

[0094] (i) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (h), де G та A являють собою N, а E являє собою  $CR_6$ .

[0095] (j) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантом здійснення (h), де G, A та E являють собою N.

30

[0096] (ja) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантами здійснення (h), (i) або (j), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, галогену та  $C_{1-6}$ алкілу.

[0097] (jb) Один варіант здійснення відноситься до сполук за варіантами здійснення (h), (i) або (j), де  $R_6$  щораз незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, ціано, фтору та метилу.

35

[0098] (k) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I або 1 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb) та (k), де  $R_1$  необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкілом.

[0099] (l) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I або 1 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb) та (k), де  $R_1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-9}$ аміду, аміно,  $C_{1-8}$ алкіламіно,  $C_{1-5}$ оксикарбонілу, ціано, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу, галогену, гідрокси,  $C_{3-6}$ гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-якому азоті кільця  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероариллом та необов'язково заміщеним фенілом.

45

[0100] (n) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I або 1 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb) та (k), де  $R_1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений 1-7 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкокси, аміно,  $C_{1-8}$ алкіламіно, ціано,  $C_{3-8}$ циклоалкілу, галогену, гідрокси,  $C_{3-6}$ гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-якому азоті кільця  $C_{1-4}$ алкілом.

50

[0101] (m) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I або 1 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb) та (k), де  $R_1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ алкокси, аміно, ціано,  $C_{3-8}$ циклоалкілу, гідрокси,  $C_{3-6}$ гетероциклілу, необов'язково заміщеного на будь-якому азоті кільця  $C_{1-4}$ алкілом.

[0102] (o) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I або 1 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb) та (k), де  $R_1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений  $C_{3-6}$ гетероциклілом, необов'язково заміщеним на будь-якому азоті кільця  $C_{1-4}$ алкілом.

[0103] (p) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I або 1 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb) та (k), де  $R_1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений необов'язково заміщеним  $C_{3-8}$ циклоалкілом.

[0104] (q) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I або 1 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb) та (k), де  $R_1$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, заміщений 1-3 гідрокси.

[0105] (r) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I або 1 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb) та (k), де  $R_1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{3-8}$ циклоалкіл.

[0106] (s) Один варіант здійснення відноситься до сполук формули I або 1 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb) та (k), де  $R_1$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{3-6}$ гетероцикліл.

[0107] (t) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули I або 1 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r) та (s), де  $R_2$  являє собою водень.

[0108] (u) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формул I, 1, 2, 3, 4 або 5 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s) та (t), де кожний з  $R_3$  являє собою водень.

[0109] (v) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формул I, 1, 2, 3, 4 або 5 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), (s), (t) та (u), де  $R_4$  являє собою водень.

[0110] (w) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формул I, 1 або 2 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u) та (v), де  $R_1$  та  $R_2$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-12-членне насичене кільце, що необов'язково містить 1 або 2 додаткові гетероатоми кільця, незалежно вибрані з групи N, O та S, та необов'язково заміщене на будь-якому з атомів вуглецю кільця 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з ціано, галогену, гідрокси,  $C_{1-12}$ -заміщеного аміно, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ гетероциклілу та необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, та заміщене на будь-якому додатковому азоті кільця замісником, незалежно вибраним із групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу та необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу.

[0111] (x) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формул I, 1 або 2 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u) та (v), де  $R_1$  та  $R_2$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-12-членне насичене кільце, що містить 1 додатковий гетероатом кільця, незалежно вибраний із групи N, O та S, та необов'язково заміщене на будь-якому з атомів вуглецю кільця 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з ціано, галогену, гідрокси, аміно,  $C_{1-12}$ -заміщеного аміно, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ гетероциклілу,  $C_{1-9}$ аміду, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкокси, та необов'язково заміщене на будь-якому додатковому азоті кільця замісником, вибраним із групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу та необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу.

[0112] (y) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формул I, 1 або 2 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u) та (v), де  $R_1$  та  $R_2$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють моноциклічне 4-8-членне насичене кільце, що містить 1 додатковий гетероатом кільця, незалежно вибраний із групи N, O та S, та необов'язково заміщене на будь-якому з атомів вуглецю кільця 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з ціано, галогену, гідрокси, аміно,  $C_{1-12}$ -заміщеного аміно, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ гетероциклілу,

$C_{1-9}$ аміду, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкокси, та необов'язково заміщене на будь-якому додатковому азоті кільця замісником, вибраним із групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу та необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу.

[0113] (z) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формул I, 1 або 2 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u) та (v), де  $R_1$  та  $R_2$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють моноциклічне 4-8-членне насичене кільце, що містить 1 додатковий N у кільці та необов'язково заміщене на будь-якому з атомів вуглецю кільця 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з ціано, галогену, гідрокси, аміно,  $C_{1-12}$ -заміщеного аміно,  $C_{3-6}$ гетероциклілу,  $C_{1-9}$ аміду, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкокси, та заміщене на додатковому азоті кільця замісником, вибраним із групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу та необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ .

[0114] (aa) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формул I, 1 або 2 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u) та (v), де  $R_1$  та  $R_2$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють моноциклічне 4-8-членне насичене кільце, що містить 1 додатковий N у кільці та заміщене на додатковому азоті кільця  $C_{1-6}$ алкілом.

[0115] (ab) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули 3 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u) та (v), де  $R_9$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл.

[0116] (ac) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формул 3, 4 та 5 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u), (v) та (ab), де s дорівнює 1, а q дорівнює 1.

[0117] (ad) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формул 3 та 5 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u), (v), (ab) та (ac), де один з  $R_8$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, та кожний з  $R_8$  являє собою водень.

[0118] (ae) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формул 3 та 5 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u), (v), (ab) та (ac), де кожний з  $R_8$  являє собою водень.

[0119] (af) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули 4 та сполук за варіантами здійснення (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (i), (j), (ja), (jb), (u), (v), (ab) та (ac), де кожний з  $R_{10}$  являє собою водень.

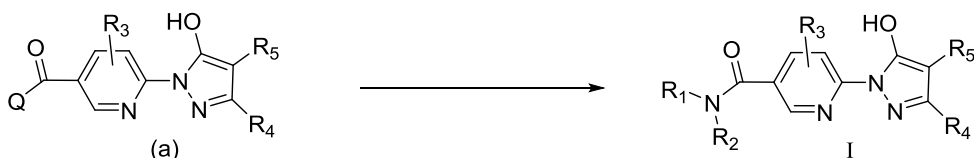
[0120] (au) Інший варіант здійснення відноситься до фармацевтично прийнятної солі сполуки за кожним із вищенаведених варіантів здійснення.

[0121] (az) Інший варіант здійснення відноситься до фармацевтично прийнятної солі кожної з наведених у якості прикладу сполук.

[0122] Слід розуміти, що якщо  $R_1$  та  $R_2$  разом з азотом, до якого вони прикріплені, утворюють 4-12-членне насичене кільце, що необов'язково містить 1 або 2 додаткові гетероатоми кільця, незалежно вибрані з групи N, O та S, та необов'язково заміщене на кожному з атомів вуглецю кільця 1-5 замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з ціано, галогену, гідрокси, аміно,  $C_{1-12}$ -заміщеного аміно, необов'язково заміщеного  $C_{3-6}$ гетероциклілу,  $C_{1-9}$ аміду, необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу та  $C_{1-4}$ алкокси, та заміщене на будь-якому додатковому азоті кільця замісником, незалежно вибраним із групи, яка складається з водню, необов'язково заміщеного  $C_{3-8}$ циклоалкілу та необов'язково заміщеного  $C_{1-6}$ алкілу, так що кільце, утворене  $R_1$  та  $R_2$  разом із азотом, до якого вони прикріплені, може являти собою моноциклічні або біциклічні, у тому числі спіро-, конденсовані та місткові системи.

[0123] Сполуки за даним винаходом можна одержати за допомогою різних процедур, деякі з яких описані нижче. Усі замісники, якщо не зазначено інше, є такими, як описано вище. Продукти кожного етапу можна одержати за допомогою загальноприйнятих способів, включаючи екстракцію, випарювання, осадження, хроматографію, фільтрацію, розтирання в порошок, кристалізація і т.п. Процедури можуть вимагати захисту деяких груп, наприклад, гідрокси, аміно або карбокси-груп, для мінімізації небажаних реакцій. Вибір, застосування та видалення захисних груп добре відомі та зрозумілі як стандартна практика, наприклад, T.W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991). Слід розуміти, що формула I охоплює формули 1, 2, 3, 4 та 5, та що описані нижче процедури також відповідають за одержання сполук формул 1, 2, 3, 4 та 5.

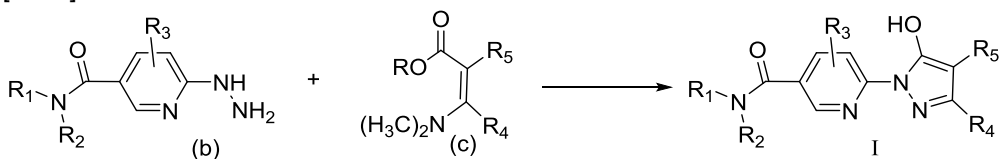
Схема A



[0124] Схема А описує амідування відповідної сполуки формули (а) з одержанням сполуки формули I. Відповідна сполука формули (а) являє собою сполуку, у якій R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> визначені у формулі I або можуть приводити до утворення R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub>, як визначено у формулі I, та Q може приводити до утворення -NR<sub>a</sub>R<sub>2</sub> у необхідному кінцевому продукті формули I. Типові групи Q являють собою гідроксил або відхідну групу, таку як хлор, бром або імідазоліл, фрагмент, що активує, змішаний ангідрид іншої карбонової кислоти, такої як мурашина кислота, оцтова кислота, або являють собою іншу частину симетричного ангідриду, утвореного з двох сполук формули (а). Одержання сполук формули (а) лобре відоме з рівня техніки. Сполука формули (а) реагує в реакції утворення аміду з аміном формули HN(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>), у якій R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> визначені у формулі I або можуть приводити до утворення R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub>, як визначено у формулі I.

[0125] Наприклад, можна застосовувати стандартні умови утворення аміду, наприклад такі, у яких застосовують сполучні засоби, у том числі ті, які застосовуються при сполученнях пептидів, наприклад, 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторфосфат метанаміній (HATU), дициклогексилкарбодіімід (DCC) та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид. Якщо необхідно або бажано, для сприяння реакції можна застосовувати добавку, таку як 4-(диметиламіно)піридин, 1-гідроксибензотриазол і т.п. Такі реакції, як правило, проводять із використанням основи, такої як N-метилморфолін або триетиламін, у широкому ряді придатних розчинників, таких як дихлорметан, диметилформамід (DMF), N-метилпіролідон (NMP), диметилацетамід (DMA), тетрагідрофуран (THF) і т.п. Такі реакції утворення аміду є добре зрозумілими та відомими з рівня техніки.

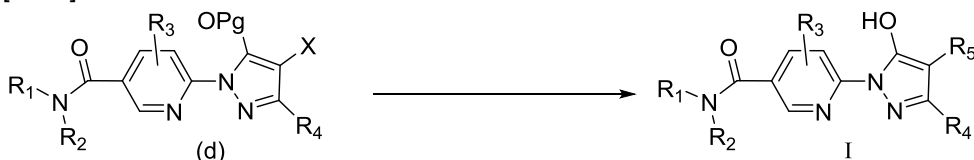
[0126] Схема В



[0127] Схема В описує сполучення відповідної сполуки формули (b) та відповідної сполуки формули (c) з одержанням сполуки формули I. Відповідна сполука формули (b) являє собою сполуку, у якій R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub> визначені у формулі I або можуть приводити до утворення R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> та R<sub>3</sub>, як визначено у формулі I. Відповідна сполука формули (c) являє собою сполуку, у якій R являє собою H або переважно C<sub>1-4</sub>алкіл, а R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> визначені у формулі I або приводять до утворення R<sub>5</sub>, як визначено у формулі I. Для зручності описаний N,N-диметиламіноакрилат, але можна застосовувати будь-яку придатну відхідну групу на акрилаті. Одержання сполук формул (b) та (c) є добре відомим з рівня техніки.

[0128] Наприклад, сполуки формул (b) та (c) поєднують у розчиннику, такому як нижчий спирт, наприклад, метанол, етанол або ізопропанол, необов'язково у присутності кислоти, такої як соляна кислота. Як правило, пізніше додають основу та реакцію продовжують із одержанням сполуки формули I. Придатні основи включають органічні аміни, такі як основа Хюніга, триетиламін і т.п. Реакційну суміш можна необов'язково нагрівати за необхідності або в кислотних, або в основних умовах.

[0129] Схема С



[0130] Схема С описує зв'язування відповідної сполуки формули (d) та відповідної R<sub>5</sub>-боронової кислоти або естеру боронової кислоти з одержанням сполуки формули I. Відповідна сполука формули (d) являє собою сполуку, у якій R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> визначені у формулі I або можуть приводити до утворення R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub>, як визначено у формулі I, при цьому X являє собою відхідну групу, таку як галоген, зокрема хлор та бром, та Pg являє собою відповідну захисну групу, таку як метил. Вибір та видалення придатних захисних груп добре відомий з рівня техніки. Відповідні R<sub>5</sub>-боронова кислота або естер боронової кислоти являють собою



сполуки, у яких R<sub>5</sub> визначений у формулі I або може приводити до утворення R<sub>5</sub>, як визначено у формулі I. Такі реакції, як правило, відомі як реакція Судзукі та добре відомі з рівня техніки. Хоча на схемі C описана реакція Судзукі, слід розуміти, що можна застосовувати інші реакції сполучення, які утворюють зв'язок вуглець-вуглець, для одержання сполук формули I. На даному не показаному етапі з продукту сполуки (d) з реакції сполучення, що утворює зв'язок вуглець-вуглець, описаної в схемі C, знімають захисну групу з одержанням сполуки формули I.

[0131] Фахівцєві в даній галузі буде зрозуміло, що одержання сполуки формули I можна розробити різними способами для додаткового одержання сполук формули I. Такі реакції включають гідроліз, окиснення, відновлення, алкілювання, естерифікацію, амідкування, сульфонування і т.п.

[0132] Окрім того, на необов'язковому не показаному етапі сполуки формули I можна перетворити у фармацевтично прийнятну сіль за допомогою способів, добре відомих та зрозумілих з рівня техніки.

[0133] Наступні приклади призначені для ілюстрації та є необмежувальними та представляють конкретні варіанти здійснення даного винаходу.

[0134] Спектри протонного ядерного магнітного резонансу (NMR) одержували для багатьох сполук у наступних прикладах. Характерні хімічні зрушення ( $\delta$ ) наведені у вигляді частин на мільйон у бік слабкого поля відносно тетраметилсилану з використанням звичайних скорочень для позначення основних піків, у тому числі s (синглет), d (дуплет), t (триплет), q (квадруплет), m (мультиплет) та br (широкий). Наступні скорочення застосовують для звичайних розчинників: CDCl<sub>3</sub> (хлороформ-d), DMSO-d<sub>6</sub> (дейтеродиметилсульфоксид), CD<sub>3</sub>OD (метанол-d<sub>4</sub>) та THF-d<sub>8</sub> (дейтеротетрагідрофуран). Інші скорочення мають своє звичайне значення, якщо не зазначено інше, наприклад, НОВТ являє собою 1-гідроксибензотриазол, EDC являє собою 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, як правило, застосовуваний у вигляді його солі з соляною кислотою, DMSO являє собою диметилсульфоксид, і т.д. Мас-спектри, якщо не зазначено інше, записували з використанням або електророзпилювальної іонізації (ESI), або хімічної іонізації при атмосферному тиску.

[0135] Наведені нижче приклади проводили у відповідних посудинах, та реакційну суміш, як правило, перемішували. У випадках, коли це зазначено, продукти деяких прикладів одержання та прикладів очищували за допомогою мас-ініційованої HPLC (наприклад, насос: Waters<sup>TM</sup> 2525; MS: ZQ<sup>TM</sup>; програмне забезпечення: MassLynx<sup>TM</sup>), флеш-хроматографії або препаративної тонкошарової хроматографії (TLC). Зворотно-фазову хроматографію можна проводити з використанням низки систем, у тому числі на колонці (Gemini<sup>TM</sup> 5  $\mu$  C18 110A, Axia<sup>TM</sup>, ID30 x 75 мм, 5  $\mu$ ) у кислотних умовах, елюючи ацетонітрилом (ACN) та рухливими водними фазами, що містять 0,035% та 0,05% трифтороцтову кислоту (TFA), відповідно, або 0,1% мурашину кислоту (FA) у суміші вода/метанол 20/80 (об./об.), або у лужних умовах, елюючи водою та рухливими фазами суміші вода/ацетонітрил 20/80 (об./об.), причому обидві містять 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>; або (Xselect<sup>TM</sup> C18, 5  $\mu$ , ID30x75 мм) у кислотних умовах, елюючи ACN та водними рухливими фазами, що містять 0,1% FA, або у лужних умовах, елюючи 0,1% гідроксиду амонію у воді (pH=9,5-10) та 0,1% гідроксиду амонію в ACN (pH=9,5-10). Після виділення за допомогою хроматографії розчинник видаляли та продукт одержували за допомогою випарювання фракцій, що містять продукт (наприклад, GeneVac<sup>TM</sup>), за допомогою ротаційного випарювача, вакуумної колби, ліофілізації і т.д.

[0136] Одержання 1. Бромід (2-етоксі-2-оксоетил)цинку (II)

[0137] Поєднували THF (60,0 мл), цинк (19,61 г, 300 ммоль) та хлорид міді (I) (2,97 г, 30,0 ммоль) в атмосфері азоту. Суспензію, що перемішується, нагрівали зі зворотним холодильником протягом 40 хвилин, охолоджували до температури навколишнього середовища та повільно додавали етил-2-бромацетат (6,64 мл, 60 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом додаткової 1 год. при температурі навколишнього середовища та залишали без перемішування протягом ночі. Верхній прозорий шар збирали через канюлю в окрему колбу в атмосфері азоту з одержанням титульної сполуки (з концентрацією приблизно 1M), яку застосовували в наступному етапі без додаткового очищення.

[0138] Одержання 2. Етил-2-(2-метоксипіридин-4-іл)ацетат

[0139] Поєднували 4-бром-2-метоксипіридин (654 мкл, 5,32 ммоль), бромід (2-етоксі-2-оксоетил)цинк (II) (5850 мкл, 5,85 ммоль) та каталізатор Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (615 мг, 0,532 ммоль) в THF (15,2 мл) та нагрівали до 120°C у мікрохвильовому реакторі протягом 5 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через грубу склоподібну фритту, концентрували до появи масла та очищали за допомогою флеш-хроматографії (100 г силікагелю з використанням градієнту 5%-50% EtOAc у гептані). Відповідні фракції поєднували та концентрували до одержання етил-2-(2-

метоксипіридин-4-іл)ацетату (400 мг, вихід 38,5%) у вигляді безбарвного масла. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  196,1.

[0140] Одержання 3. Етил-3-(диметиламіно)-2-(2-метоксипіридин-4-іл)акрилат

[0141] Поєднували етил-2-(2-метоксипіридин (4-іл)ацетат (320 мг, 1,639 ммоль) та 1,1-діетокси-N,N-диметилметанамін (2079 мкл, 12,13 ммоль) та нагрівали до 100°C протягом 1 год., потім охолоджували при температурі навколишнього середовища при перемішуванні протягом ночі. Реакційну суміш концентрували in vacuo з одержанням коричневого масла. Масло розділяли між EtOAc та водою (200 мл). Водну фазу знову екстрагували EtOAc (2X20 мл) та органічні шари поєднували, промивали сольовим розчином (100 мл), висушували над сульфатом натрію та концентрували у масло in vacuo. Масло очищали за допомогою флеш-хроматографії (100 г основного діоксиду кремнію з використанням градієнту 5%-50% EtOAc у гептанах) з одержанням титульної сполуки у вигляді світло-жовтого масла. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  251,1.

[0142] Одержання 4. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин 4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинова кислота

[0143] Поєднували 6-гідразинілнікотинову кислоту (167 мг, 1,090 ммоль), етил-3-(диметиламіно)-2-(2-метоксипіридин 4-іл)акрилат (300 мг, 1,199 ммоль), 2-пропанол (3632 мкл) та соляну кислоту (1,85% водний, 2,15 мл, 1,090 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину в суспензію додавали основу Хюніга (949 мкл, 5,45 ммоль), при цьому суспензія ставала жовтим розчином. Реакційну суміш промивали EtOAc (2X15 мл) та водну фазу концентрували in vacuo з одержанням жовтої твердої речовини. Тверду речовину розтирали в порошок з 1N HCl (50 мл), збирали за допомогою фільтрації та промивали водою. Тверду речовину потім суспендували в метанолі (2 x 60 мл) та діетиловому етері (2 x 60 мл), висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  313,0.

[0144] Одержання 5. Метил-3-(диметиламіно)-2-(4-метоксифеніл)акрилат

[0145] Поєднували метил-2-(4-метоксифеніл)ацетат (3,58 мл, 22,20 ммоль) та 1,1-діметокси-N,N-диметилметанамін (11,89 мл, 89 ммоль) та нагрівали до 100°C протягом 14 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo з одержанням жовтого масла, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії (100 г основного діоксиду кремнію з використанням градієнту 5%-50% EtOAc у гептанах з одержанням титульної сполуки (361 мг, 6,91%) у вигляді безбарвного масла. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  236,1.

[0146] Одержання 6. 6-Гідразинілнікотинова кислота

[0147] Суспензію 6-хлорнікотинової кислоти (30,0 г, 189 ммоль) в 1,4-діоксані (29,0 мл) обробляли гідратом гідразину (134 мл, 1,51 моль) та нагрівали до 90°C протягом ночі. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та потім на льоду протягом 30 хв. Утворення осаду викликали за допомогою протравлення стінки колби та осад фільтрували та повторно суспендували в EtOH (500 мл) при енергійному перемішуванні. Одержану в результаті суспензію фільтрували. Осад розчиняли у воді (300 мл) та додавали HCl (6N) до досягнення pH = 1. Потім pH доводили до 5 NaOH (50%, водн.) та одержану в результаті суспензію перемішували протягом 1 год. Тверді речовини збирали шляхом фільтрації та висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (16,65 г, вихід 57,7%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6,70 (d, 1 H) 7,86 (dd, J=8,97, 2,15 Гц, 1 H) 8,32 (br. s., 1 H) 8,52 (d, J=1,77 Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  154.

[0148] Одержання 7. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинова кислота

[0149] Поєднували 6-гідразинілнікотинову кислоту (6,00 г, 39,2 ммоль), та етил-2-(4-ціанофеніл)-3-(диметиламіно)акрилат (10,05 г, 41,1 ммоль), та 2-пропанол (80 мл) та обробляли 1,85% соляною кислотою (77 мл, 39,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., потім у суспензію додавали основу Хюніга (34,1 мл, 196 ммоль), при цьому суспензія ставала гомогенною. Суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш промивали ізопропілацетатом (2 x 150 мл). Об'єднані органічні шари екстрагували водою (40 мл) та об'єднані водні шари концентрували in vacuo з одержанням твердої речовини. Тверду речовину розтирали в порошок з 1N HCl (300 мл), фільтрували та промивали водою (20 мл), потім суспендували в етанолі (350 мл) та гранулювали протягом ночі. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (9,20 г, вихід 77%) у вигляді рудуватої твердої речовини.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,79 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,47 (d, J=7,07 Гц, 1 H) 8,71 (br. s., 2 H) 8,97 (s, 1 H) 13,44 (br. s., 1 H) 13,60 (br. s., 1 H). MS  $[M+H]^+$  307.

[0150] Одержання 8. Етил-2-(4-ціано-1H-піразол-1-іл)ацетат

[0151] Поєднували 1Н-піразол-4-карбонітрил (0,432 г, 4,64 ммоль) в ацетоні (9,28 мл), карбонат калію (1,924 г, 13,92 ммоль) та етил-2-бромацетат (1,027 мл, 9,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували *in vacuo*, розводили EtOAc (10 мл), промивали водою (10 мл), висушували (MgSO<sub>4</sub>) та концентрували *in vacuo* з одержанням осаду. Осад очищали з використанням колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (EtOAc у гептані, 10-50% градієнт) з одержанням білої твердої речовини. Тверду речовину суспендували в гептані та потім фільтрували та висушували з одержанням титульної сполуки (0,4314 г, вихід 51,9%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 (t, J=7,20 Гц, 3 H) 4,17 (q, J=7,07 Гц, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 180.

[0152] Одержання 9. Етил-2-(4-ціано-1Н-піразол-1-іл)-3-(диметиламіно)акрилат

[0153] Поєднували етил-2-(4-ціано-1Н-піразол-1-іл)ацетат (0,427 г, 2,383 ммоль) з 1,1-діетокси-N,N-диметилметанаміном (1,403 г, 9,53 ммоль) та нагрівали в закритій посудині до 100°C протягом 2,5 год. Суміш концентрували *in vacuo* та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на NH-силікагелі (30 г SiO<sub>2</sub>, EtOAc у гептані, 10-50% градієнт) з одержанням титульної сполуки (0,4942 г, вихід 89%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 (t, 3 H) 1,91 - 2,43 (m, 3 H) 2,70 - 3,29 (m, 3 H) 4,03 (q, J=7,07 Гц, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 235

[0154] Одержання 10. Етил-3-(диметиламіно)-2-(4-фторфеніл)акрилат

[0155] Поєднували етил-2-(4-фторфеніл)ацетат (500 мг, 2,74 ммоль) в 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін (1,837 мл, 13,72 ммоль) та DMF (2 мл) та нагрівали до 100°C протягом 5 год. Реакційну суміш потім розводили EtOAc (50 мл), промивали насиченим водним хлоридом амонію (50 мл) та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та концентрували *in vacuo* з одержанням жовтого масла. Масло очищали в колонці з 30 г NH-діоксиду кремнію (Moritex), елюювали 0-60% EtOAc у гексанах з одержанням титульної сполуки (223 мг, вихід 34,2%) у вигляді прозорого безбарвного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,64 (s, 6 H) 3,98 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 4 H) 7,49 (s, 1 H).

[0156] Одержання 11. Метил-2-(4-ціано-3-фторфеніл)-3-(диметиламіно)акрилат

[0157] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу одержання 10, з використанням метил-2-(4-ціано-3-фторфеніл)ацетату для одержання титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,73 (br. s., 6 H) 3,54 (s, 3 H) 7,11 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1 H) 7,25 (dd, J=11,1, 1,5 Гц, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,77 (t, J=7,7 Гц, 1 H).

[0158] Одержання 12. Етил-3-(диметиламіно)-2-(4-(трифторметил)феніл)акрилат

[0159] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу одержання 10, з використанням етил-2-(4-(трифторметил)феніл)ацетату та 1,1-діетокси-N,N-диметилметанаміну для одержання титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,21 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,71 (s, 6 H) 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2 H) 7,31 (d, J=7,8 Гц, 2 H) 7,53 (d, J=7,8 Гц, 2 H) 7,61 (s, 1 H).

[0160] Одержання 13. Етил-3-(диметиламіно)-2-(4-оксопіридин-1(4Н)-іл)акрилат

[0161] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу одержання 10, з використанням етил-2-(4-оксопіридин-1(4Н)-іл)ацетату та 1,1-діетокси-N,N-диметилметанаміну для одержання титульної сполуки. MS маса/заряд 237 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,86 (br. s., 6 H) 4,06 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 6,01 - 6,11 (m, 2 H) 7,43 - 7,47 (m, 2 H) 7,48 (s, 1 H).

[0162] Одержання 14. Трет-бутил-2-(3-ціанофеніл)ацетат

[0163] Поєднували 3-бромбензонітрил (1500 мг, 8,24 ммоль), 0,5 М (2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил)цинку (II) хлорид (24,72 мл, 12,36 ммоль), 2'-(дициклогексилфосфіно)-N,N-диметил-[1,1'-біфеніл]-2-амін (324 мг, 0,824 ммоль) та Pd(dba)<sub>2</sub> (237 мг, 0,412 ммоль) в THF (25 мл) та нагрівали до 100°C на масляній бані протягом 14 год. Реакційний розчин концентрували на Celite® та хроматографували в колонці з 120 г силікагелю, елюювали 0-50% EtOAc у гексанах з одержанням титульної сполуки (1,537 г, вихід 86%) у вигляді жовтого масла. MS маса/заряд 218 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 3,56 (s, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 7,54 - 7,59 (m, 2 H).

[0164] Одержання 15. Етил-2-(3-ціанофеніл)ацетат

[0165] Поєднували трет-бутил-2-(3-ціанофеніл)ацетат (500 мг, 2,301 ммоль), етанол (10 мл) та 4 N HCl у діоксані (0,288 мл, 1,151 ммоль) та розчин нагрівали до 60°C протягом 22 год. Розчин концентрували *in vacuo* з одержанням титульної сполуки у вигляді жовтого масла, яке застосовували без додаткового очищення. MS маса/заряд 190 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,23 - 1,31 (m, 3 H) 3,65 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,51 - 7,56 (m, 1 H) 7,56 - 7,62 (m, 2 H).

[0166] Одержання 16. Етил-2-(3-ціанофеніл)-3-(диметиламіно)акрилат

[0167] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу одержання 10, з використанням етил-2-(3-ціанофеніл)ацетату та 1,1-діетокси-N,N-диметилметанаміну для одержання титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,12 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,67 (s, 6 H) 4,00 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 7,42 - 7,45 (m, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,53 - 7,55 (m, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,64 (dt, J=7,1, 1,7 Гц, 1 H).

[0168] Одержання 17. Метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)ацетат

[0169] Поєднували 2-(4-(метилсульфоніл)феніл)оцтову кислоту (1 г, 4,67 ммоль) в DCM (15 мл) та MeOH (5 мл) та повільно додавали TMS-діазометан (2 М у гексанах) (3,50 мл, 7,00 ммоль) та розчин перемішували при 20°C протягом 3 год. Реакцію гасили оцтовою кислотою (0,134 мл, 2,334 ммоль), залишали перемішуватися протягом 15 хв., потім концентрували in vacuo з одержанням титульної сполуки, яку застосовували без додаткового очищення. MS маса/заряд 229 [M+H] $^+$ .

[0170] Одержання 18. Метил-3-(диметиламіно)-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)акрилат

[0171] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу одержання 10, з використанням метил-2-(4-(метилсульфоніл)феніл)ацетату для одержання титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,68 (br. s., 6 H) 3,22 (s, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 7,36 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,80 (d, J=8,6 Гц, 2 H).

[0172] Одержання 19. Етил-3-(диметиламіно)-2-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)акрилат

[0173] Поєднували етил-2-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)ацетат (500 мг, 2,76 ммоль), 1,1-діетокси-N,N-диметилметанамін (2031 мг, 13,80 ммоль) та DMF (2 мл) та нагрівали до 100°C протягом 15 год. Реакційну суміш розводили ксилолами та концентрували на Celite®, потім очищали в колонці з 30 г NH-діоксиду кремнію (Moritex), елюювали 0-100% EtOAc у гексанах з одержанням титульної сполуки (551 мг, вихід 85%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS маса/заряд 237 [M+H] $^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 (br. s., 3 H) 2,77 (br. s., 6 H) 3,94 - 4,08 (m, 2 H) 6,17 (td, J=6,7, 1,3 Гц, 1 H) 6,36 (dt, J=9,0, 1,1 Гц, 1 H) 7,35 - 7,45 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H).

[0174] Одержання 20. 1-(2-Метоксіетил)циклопропанамін

[0175] Поєднували 3-метоксипропаннітрил (2,00 г, 23,50 ммоль) та THF (75 мл) при 0°C, потім додавали титану (IV) ізопропоксид (7,57 мл, 25,9 ммоль) з наступним додаванням краплинно етилмагнію бромиду (49,4 мл, 49,4 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв. при 20°C та потім додавали етерат трифториду бору (5,96 мл, 47,0 ммоль) при 20°C (розчин підігрівали та перевертали). Суміш перемішували протягом 40 хв. та потім гасили при 0°C 12 мл 15% водного розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш концентрували in vacuo з одержанням залишку, який розводили водою до приблизно 100 мл та екстрагували 6 x 100 мл хлороформу. Екстракти 3-6 висушували над сульфатом магнію та концентрували in vacuo з одержанням титульної сполуки (1,2 г, вихід 44%) у вигляді коричневого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 0,39 - 0,45 (m, 2 H) 0,53 - 0,60 (m, 2 H) 1,68 (t, J=6,4 Гц, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 3,59 (t, J=6,4 Гц, 2 H).

[0176] Одержання 21. 6-Хлор-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід

[0177] Поєднували 6-хлорнікотинову кислоту (6,0 г, 38,1 ммоль), НОВТ (2,57 г, 19,04 ммоль) та EDC (10,95 г, 57,1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), додавали основу Хюніга (9,98 мл, 57,1 ммоль) та 3-метоксипропан 1-амін (5,85 мл, 57,1 ммоль) та перемішували при 20°C протягом 22 год. Реакційну суміш концентрували in vacuo з одержанням залишку, який переносили в EtOAc (250 мл) та промивали насиченим водним хлоридом амонію (250 мл) та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та концентрували in vacuo з одержанням залишку, який очищали в колонці з 330 г силікагелю, елюювали 10-80% EtOAc у гексанах з одержанням титульної сполуки (6,6 г, вихід 76%) у вигляді білої твердої речовини. MS маса/заряд 229, 231 [M+H] $^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,76 (quin, J=6,7 Гц, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,27 - 3,35 (m, 2 H) 3,38 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 7,65 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1 H) 8,23 (dd, J=8,3, 2,5 Гц, 1 H) 8,73 (t, J=5,3 Гц, 1 H) 8,82 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1 H).

[0178] Одержання 22. 6-Гідразиніл-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід

[0179] Розчин 6-хлор-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід (6,6 г, 28,9 ммоль) та гідразину (4,53 мл, 144 ммоль) в ізопропанолі (100 мл) нагрівали до 80°C протягом 21 год. Додавали більше гідразину (3 мл) та продовжували нагрівання до 80°C протягом 24 год. Реакційну суміш потім концентрували in vacuo з одержанням рудуватого масла, яке повторно концентрували з толуолу з одержанням титульної сполуки у вигляді її солі з соляною кислотою у вигляді білої твердої речовини з кількісним виходом. MS маса/заряд 225 [M+H] $^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,66 - 1,78 (m, 2 H) 3,18 - 3,30 (m, 5 H) 3,35 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,87 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1 H) 7,99 (br. s., 1 H) 8,20 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 8,49 (dd, J=2,4, 0,6 Гц, 1 H).

[0180] Одержання 23. Калію 4-(етоксикарбоніл)-1-(5-((3-метоксипропіл)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-5-олат

[0181] Суміш 6-гідразиніл-N-(3-метоксипропіл)нікотинамиду гідрохлориду (7,5 г, 28,8 ммоль), діетил-2-(етоксиметил)ен)малонату (14 мл, 69 ммоль) та карбонату калію (9,94 г, 71,9 ммоль) у воді (150 мл) та етанолі (25 мл) перемішували при 25°C протягом 3 год. та потім при 60°C в протягом 18 год. Суміш охолоджували до 20°C з одержанням осаду, який збирали за допомогою  
5 фільтрації та промивали водою з одержанням титильної сполуки (8,14 г, вихід 73,2%) у вигляді жовтої твердої речовини. MS маса/заряд 349 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 1,77 (quin, J=6,7 Гц, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,27 - 3,34 (m, 2 H) 3,38 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 4,02 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 8,10 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1 H) 8,42 (dd, J=8,8, 0,5 Гц, 1 H) 8,48 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 8,78 (dd, J=2,4, 0,6 Гц, 1 H).

[0182] Одержання 24. 5-Гідрокси-1-(5-((3-метоксипропіл)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

[0183] Суміш калію 4-(етоксикарбоніл)-1-(5-((3-метоксипропіл)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-5-олату (3,0 г, 7,76 ммоль), насиченого водного хлориду амонію (100 мл) та 4 N водної HCl (1,941 мл, 7,76 ммоль) перемішували протягом 2 год. з одержанням жовтої твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, прополіскували водою та висушували в ліофілізаторі з одержанням титильної сполуки (2,228 г, вихід 82%) у вигляді жовтої твердої речовини. MS маса/заряд 349 [M+H]<sup>+</sup>.

[0184] Одержання 25. Етил-5-метокси-1-(5-((3-метоксипропіл)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

[0185] Поєднували етил-5-гідрокси-1-(5-((3-метоксипропіл)карбамоїл) піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат (2,2 г, 6,32 ммоль), MeOH (5 мл) та DCM (50 мл) та додавали 2,0 M TMS-діазометану в гексані (4,42 мл, 8,84 ммоль) (протягом приблизно 10 хвилин) та перемішували при 20°C протягом 20 хв. Реакцію потім гасили оцтовою кислотою (0,145 мл, 2,53 ммоль) та концентрували in vacuo з одержанням залишку, який очищали в колонці з 80 г силікагелю, елюювали 10-100% EtOAc у гексанах з одержанням титильної сполуки (2,0 г, вихід 87%) у вигляді білої твердої речовини. MS маса/заряд 363 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 1,78 (quin, J=6,6 Гц, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,30 - 3,37 (m, 2 H) 3,39 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 4,14 (s, 3 H) 4,27 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 7,79 (dd, J=8,5, 0,6 Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,39 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1 H) 8,76 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 8,98 (dd, J=2,4, 0,6 Гц, 1 H).

[0186] Одержання 26. 5-Метокси-1-(5-((3-метоксипропіл)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

[0187] Поєднували етил-5-метокси-1-(5-((3-метоксипропіл)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат (2,4 г, 6,62 ммоль) та діоксан (50 мл) та додавали 1,0 M водн. гідроксид літію (29,8 мл, 29,8 ммоль) та суміш перемішували при 20°C протягом 2 днів. Реакційну суміш підкисляли 1 N водн. HCl (30 мл) та екстрагували хлороформом (100 мл, потім 2x50 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом магнію та концентрували in vacuo з одержанням титильної сполуки (2,195 г, вихід 99%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS маса/заряд 335 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,74 (quin, J=6,6 Гц, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,30 (q, J=6,7 Гц, 2 H) 3,36 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 7,74 (dd, J=8,5, 0,6 Гц, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,35 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1 H) 8,72 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 8,94 (dd, J=2,4, 0,6 Гц, 1 H) 12,64 (br. s., 1 H).

[0188] Одержання 27. 6-(4-Бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід

[0189] Поєднували 5-метокси-1-(5-((3-метоксипропіл)карбамоїл) піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (2,19 г, 6,55 ммоль), NBS (1,749 г, 9,83 ммоль) та бікарбонат натрію (1,651 г, 19,65 ммоль) в DMF (20 мл) та перемішували при 20°C протягом 1 год. Реакційну суміш розводили водою (100 мл) та екстрагували EtOAc (100 мл, потім 2 x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та концентрували in vacuo з одержанням залишку, який очищали в колонці з 120 г силікагелю, елюювали 10-100% EtOAc у гексанах з одержанням титильної сполуки (2,348 г, вихід 97%) у вигляді білої твердої речовини. MS маса/заряд 369, 371 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,78 (quin, J=6,6 Гц, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,30 - 3,37 (m, 2 H) 3,40 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,79 (dd, J=8,6, 0,5 Гц, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,38 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1 H) 8,74 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 8,96 (dd, J=2,4, 0,6 Гц, 1 H).

[0190] Одержання 28. Хлор-N-(4-ціанобензил)нікотинамід

[0191] Поєднували 6-хлорнікотиновою кислоту (1,0 г, 6,35 ммоль), 4-(амінометил)бензонітрил (1,007 г, 7,62 ммоль) та EDC (1,825 г, 9,52 ммоль) у метилехлориді (50 мл), потім додавали основу Хюніга (2,328 мл, 13,33 ммоль) та суміш перемішували при 20°C протягом 2 год. Додавали більше 4-(амінометил)бензонітрилу (250 мг), EDC (750 мг) та основу Хюніга (1 мл) та перемішування продовжували протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрували in vacuo з одержанням залишку, який переносили в EtOAc (100 мл) та промивали насиченим водним хлоридом амонію (100 мл) та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та концентрували in vacuo з одержанням залишку, який очищали в колонці з 80 г силікагелю,

елюювали 0-80% EtOAc у гексанах з одержанням титульної сполуки (1,1 г, вихід 63,8%) у вигляді білої твердої речовини. MS маса/заряд 272, 274 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,58 (d, J=6,1 Гц, 2 H) 7,53 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 7,68 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1 H) 7,77 - 7,85 (m, 2 H) 8,28 (dd, J=8,3, 2,5 Гц, 1 H) 8,89 (dd, J=2,5, 0,5 Гц, 1 H) 9,40 (t, J=5,7 Гц, 1 H).

5 [0192] Одержання 29. N-(4-ціанобензил)-6-гідразинілнікотинамід

[0193] Поєднували 6-хлор-N-(4-ціанобензил)нікотинамід (500 мг, 1,840 ммоль) та гідразин (0,578 мл, 18,40 ммоль) в ізопропанолі (5 мл) та нагрівали до 90°C протягом 5 год. Надосадову рідину переливали та концентрували in vacuo з одержанням білої твердої речовини, яку енергійно перемішували з водою (прибл. 10 мл) протягом 2 годин, потім фільтрували та тверду речовину висушували з одержанням титульної сполуки (порція 1, 101 мг) у вигляді рожевої твердої речовини. Тонкодисперсні тверді речовини з реакції (після видалення надосадової рідини) енергійно перемішували з водою (прибл. 10 мл) протягом 2 годин, потім фільтрували та висушували в ліофілізаторі з одержанням титульної сполуки (порція 2, 179 мг) у вигляді рудуватої твердої речовини. Тверді речовини з частинками більшого розміру з реакції (після видалення надосадової рідини) подрібнювали та енергійно перемішували з водою (10 мл) протягом 1 години, потім фільтрували та висушували в ліофілізаторі з одержанням титульної сполуки (порція 3, 135 мг) у вигляді бежевої твердої речовини. Об'єднаний вихід становив 415 мг (вихід 84%). MS маса/заряд 268 [M+H]<sup>+</sup>.

[0194] Одержання 30. 6-Хлор-N-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)нікотинамід

20 [0195] Поєднували 6-хлорнікотинову кислоту (2,0 г, 12,69 ммоль), (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанамін (2,193 г, 19,04 ммоль) та EDC (4,87 г, 25,4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл), потім додавали основу Хюніга (6,65 мл, 38,1 ммоль) та суміш перемішували при 20°C протягом 24 год. Додавали більше (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанаміну (1 г, 0,7 екв.), основу Хюніга (2,2 мл, 1 екв.) та DMAP (прибл. 10 мг) та реакційну суміш нагрівали до 45°C протягом 18 год. Додавали більше основи Хюніга (3 мл) та DMAP (80 мг) та продовжували нагрівання при 50°C протягом 5 год. Реакційну суміш потім концентрували in vacuo з одержанням залишку, який переносили в EtOAc (100 мл) та промивали насиченим водним хлоридом амонію (100 мл) та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та концентрували in vacuo з одержанням залишку, який очищали в колонці з 80 г силікагелю, елюювали 0-100% EtOAc у гексанах, потім фільтрували та висушували в ліофілізаторі з одержанням титульної сполуки (0,985 г, вихід 30,5%) у вигляді білої твердої речовини. MS маса/заряд 255, 257 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 - 1,28 (m, 2 H) 1,60 (dd, J=12,9, 1,8 Гц, 2 H) 1,78 (td, J=7,4, 3,7 Гц, 1 H) 3,13 - 3,20 (m, 2 H) 3,26 (td, J=11,7, 2,1 Гц, 2 H) 3,84 (dd, J=11,4, 2,5 Гц, 2 H) 7,64 (dd, J=8,3, 0,5 Гц, 1 H) 8,23 (dd, J=8,3, 2,5 Гц, 1 H) 8,74 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 8,82 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1 H).

35 [0196] Одержання 31. 6-Гідразиніл-N-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)нікотинамід

[0197] Поєднували 6-хлор-N-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)нікотинамід (828 мг, 3,25 ммоль) та гідразин (0,510 мл, 16,25 ммоль) в ізопропанолі (10 мл) та нагрівали до 80°C протягом 22 год. Охолоджували до 20°C та через 2 дня утворювався білий осад, та його збирали за допомогою фільтрації, прополіскували ізопропанолом та висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки у вигляді його солі HCl (322 мг) у вигляді білої твердої речовини. Другу культуру збирали з фільтрату (500 мг). Об'єднаний вихід становив 822 мг (88%). MS маса/заряд 251 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 - 1,26 (m, 2 H) 1,57 (dd, J=12,9, 1,8 Гц, 2 H) 1,75 (dt, J=14,9, 7,5, 7,5, 3,4, 3,4 Гц, 1 H) 3,11 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 3,19 - 3,31 (m, 2 H) 3,83 (dd, J=11,4, 2,5 Гц, 2 H) 4,26 (br. s., 2 H) 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 7,87 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,18 (t, J=5,7 Гц, 1 H) 8,49 (d, J=1,8 Гц, 1 H).

[0198] Одержання 32. Метил-6-(4-(4-ціано-2-фторфеніл)-5-метокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинат

50 [0199] Поєднували метил-6-(4-бром-5-метокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинат (1,0 г, 3,20 ммоль), 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил (1,583 г, 6,41 ммоль), дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]паладій (II) (0,209 г, 0,320 ммоль) та бікарбонат натрію (1,346 г, 16,02 ммоль) у діоксані (10 мл) та воду (2,5 мл) та нагрівали до 110°C протягом 30 хв. у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розводили EtOAc, концентрували на Celite® та очищали в колонці з 100 г NH (Moritex), елюювали 10-80% EtOAc у гексанах з одержанням титульної сполуки (1,0 г), яку застосовували без додаткового очищення. MS маса/заряд 353 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 7,81 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1 H) 7,89 - 7,98 (m, 2 H) 8,00 (dd, J=10,7, 1,6 Гц, 1 H) 8,09 (d, J=3,0 Гц, 1 H) 8,51 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1 H) 9,08 (dd, J=2,3, 0,5 Гц, 1 H).

[0200] Одержання 33. 6-(4-(4-Ціано-2-фторфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинова кислота

60 [0201] Поєднували продукт із вищенаведеного одержання, метил-6-(4-(4-ціано-2-фторфеніл)-5-метокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинат (300 мг, 0,638 ммоль) та хлорид літію (135 мг,

3,19 ммоль) у безводному N-метил-2-піролідон (5 мл) та нагрівали до 60°C протягом 16 год. Потім додавали 1,0 М водний гідроксид літію (3 мл, 3,00 ммоль) та перемішували при 20°C протягом 4 год. Реакційну суміш потім підкислювали 1 N водною HCl (5 мл) з утворенням жовтого осаду. Осад збирали за допомогою фільтрації, ополіскували водою та висушували у високому вакуумі (прибл. 10 Па) з одержанням титульної сполуки, що містить 0,9 екв. N-метил-2-піролідону (230 мг, кількісний вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. MS маса/заряд 325 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,65 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1 H) 7,80 (dd, J=11,7, 1,6 Гц, 1 H) 8,24 (br. s., 1 H) 8,38 - 8,44 (m, 1 H) 8,52 (br. s., 2 H) 8,87 - 8,94 (m, 1 H) 13,40 (br. s., 1 H).

[0202] Одержання 34. Трет-бутил-2-(4-ціано-2-фторфеніл)ацетат

[0203] Поєднували 4-бром-3-фторбензонітрил (2,0 г, 10,00 ммоль), Pd(dba)<sub>2</sub> (0,287 г, 0,500 ммоль) та 2'-(дициклогексилфосфіно)-N,N-диметил-[1,1'-біфеніл]-2-амін (0,394 г, 1,000 ммоль) в THF (60 мл) із продуванням азотом. Потім за допомогою шприца додавали (2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил)цинку (II) хлорид (0,5М, 30 мл, 15,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали на масляній бані до 50°C протягом 18 годин та потім абсорбовали на силікагелі (11 г) та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням елюенту у вигляді суміші 1:1 гептан/EtOAc у колонці з 80 г силікагелю (Single Step<sup>TM</sup>) з одержанням залишку. Залишок розчиняли в толуолі (0,5 мл) та очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням градієнта елюенту у вигляді суміші гептан/EtOAc (0-25% EtOAc) у колонці з 80 г силікагелю (Single Step<sup>TM</sup>) з одержанням титульної сполуки (1,752 г, вихід 74,5%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 3,64 (d, J=1,26 Гц, 2 H) 7,36 (dd, J=8,97, 1,39 Гц, 1 H) 7,40 (d, J=7,07 Гц, 1 H) 7,42 - 7,45 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 236,1.

[0204] Одержання 35. Етил-2-(4-ціано-2-фторфеніл)ацетат

[0205] Поєднували трет-бутил 2-(4-ціано-2-фторфеніл)ацетат (227,3 мг, 0,966 ммоль) з EtOH (5 мл) та додавали 4М розчин соляної кислоти в діоксані (0,121 мл, 0,483 ммоль) та перемішували в блоці нагрівання до 60°C протягом 16 год. Потім реакційну суміш концентрували за допомогою ротаційного випарювання та повторно складали в EtOH (5 мл). Додаткову порцію 4М розчину соляної кислоти в діоксані (17,61 мг, 0,483 ммоль) додавали в посудину та суміш перемішували при 60°C протягом додаткового 1 год. Реакційну суміш потім концентрували за допомогою ротаційного випарювання та висушували in vacuo з одержанням титульної сполуки (198 мг, вихід 99%) у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 3,72 (d, J=1,26 Гц, 2 H) 4,19 (q, J=7,24 Гц, 2 H) 7,36 - 7,40 (m, 1 H) 7,40 - 7,43 (m, 1 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 208,0.

[0206] Одержання 36. Етил-2-(4-ціано-2-фторфеніл)-3-(диметиламіно)акрилат

[0207] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу одержання 10, з використанням етил-2-(4-ціано-2-фторфеніл)ацетату та 1,1-діетокси-N,N-диметилметанаміну для одержання титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 2,71 (br. s., 6 H) 4,00 (quin, J=6,76 Гц, 2 H) 7,37 (t, J=7,71 Гц, 1 H) 7,60 (dd, J=7,96, 1,64 Гц, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,75 (dd, J=9,47, 1,64 Гц, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 236,2, 263,2.

[0208] Одержання 37. Етил-5-гідрокси-1-(5-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

[0209] Поєднували 6-гідразиніл-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (1,0 г, 4,00 ммоль) та карбонат калію (2,209 г, 15,98 ммоль) у воді (25 мл) та додавали діетил-2-(етоксиметил)ен)малонат (0,807 мл, 4,00 ммоль) при 23°C. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 14 годин, потім додавали 3N HCl (10 мл, 7,5 екв.) з одержанням рудуватої суспензії. Тверду речовину фільтрували, ополіскували водою (3 x 5 мл) та висушували in vacuo з одержанням титульної сполуки (1,114 г, вихід 74,5%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 - 1,24 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 1,56 - 1,68 (m, 2 H) 1,81 (qdd, J=11,16, 11,16, 11,16, 6,95, 3,79 Гц, 1 H) 3,19 (t, J=6,32 Гц, 2 H) 3,27 (td, J=11,75, 2,02 Гц, 2 H) 3,82 - 3,90 (m, 2 H) 4,18 (q, J=7,24 Гц, 2 H) 8,12 (br. s., 1 H) 8,13 - 8,24 (m, 1 H) 8,46 (dd, J=8,84, 2,27 Гц, 1 H) 8,76 (t, J=5,68 Гц, 1 H) 8,89 (dd, J=2,27, 0,76 Гц, 1 H) 13,73 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 329,3, 375,4.

[0210] Одержання 38. Етил-5-метокси-1-(5-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат

[0211] Поєднували етил-5-гідрокси-1-(5-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат (0,6 г, 1,603 ммоль), EtOAc (30 мл) та MeOH (10 мл) потім додавали (діазометил)триметилсилан, 2,0 М розчин у гексанах (2,60 мл, 5,21 ммоль) при 23°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 23°C протягом 1 години, гасили оцтовою кислотою (0,206 мл, 3,61 ммоль) та суміш перемішували протягом 2 годин при 23°C. Реакційну суміш концентрували з одержанням оранжево-коричневого масла, яке очищали за допомогою хроматографії середнього тиску з використанням елюенту 100% EtOAc у колонці з

25 г силікагелю (Single Step™) з одержанням титульної сполуки (408 мг, вихід 65,5%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 - 1,27 (m, 2 H) 1,31 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 1,62 (dd, J=12,88, 2,02 Гц, 2 H) 1,81 (ttd, J=11,13, 11,13, 7,31, 7,31, 3,79 Гц, 1 H) 3,20 (t, J=6,44 Гц, 2 H) 3,27 (td, J=11,68, 2,15 Гц, 2 H) 3,85 (dt, J=9,35, 2,27 Гц, 2 H) 4,14 (s, 3 H) 4,27 (q, J=7,07 Гц, 2 H) 7,79 (dd, J=8,34, 0,76 Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,38 - 8,43 (m, 1 H) 8,78 (t, J=5,81 Гц, 1 H) 8,98 (dd, J=2,53, 0,76 Гц, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 389,4.

[0212] Одержання 39. 5-Метокси-1-(5-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

[0213] Поєднували етил-5-метокси-1-(5-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксилат (401 мг, 1,032 ммоль), діоксан (7 мл) та 1M водний LiOH (5,16 мл, 5,16 ммоль) при 23°C. Реакційну суміш перемішували при 23°C протягом 3 годин та потім гасили 1N HCl (водн.) (5,16 мл, 5,16 ммоль) та концентрували за допомогою ротаційного випарювання із забезпеченням брудно-білої суспензії. Суспензію фільтрували, ополіскували водою (5 x 3 мл) та висушували in vacuo з одержанням титульної сполуки (339,8 мг, вихід 91%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 - 1,28 (m, 2 H) 1,58 - 1,67 (m, 2 H) 1,75 - 1,88 (m, 1 H) 3,20 (t, J=6,32 Гц, 2 H) 3,27 (td, J=11,62, 2,02 Гц, 2 H) 3,82 - 3,90 (m, 2 H) 4,14 (s, 3 H) 7,78 (dd, J=8,59, 0,76 Гц, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,40 (dd, J=8,46, 2,40 Гц, 1 H) 8,78 (t, J=5,81 Гц, 1 H) 8,98 (dd, J=2,40, 0,63 Гц, 1 H) 12,68 (s, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 361,4.

[0214] Одержання 40. 6-(4-Бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід

[0215] Поєднували 5-метокси-1-(5-(((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)карбамоїл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-карбонову кислоту (329,5 мг, 0,914 ммоль) та бікарбонат натрію (307 мг, 3,66 ммоль) в DMF (3 мл), потім додавали 1-бромпіролідін-2,5-діон (163 мг, 0,914 ммоль) при 23°C. Реакційну суміш перемішували при 23°C протягом 30 хвилин та потім розводили водою (15 мл) з одержанням суспензії. Суспензію фільтрували, ополіскували водою (3 x 5 мл) та висушували in vacuo з одержанням титульної сполуки (302 мг, вихід 84%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 - 1,28 (m, 2 H) 1,62 (dd, J=12,88, 1,77 Гц, 2 H) 1,80 (dddt, J=14,78, 11,12, 7,39, 3,44, 3,44 Гц, 1 H) 3,16 - 3,23 (m, 2 H) 3,23 - 3,31 (m, 2 H) 3,81 - 3,89 (m, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,79 (dd, J=8,59, 0,76 Гц, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,38 (dd, J=8,46, 2,40 Гц, 1 H) 8,75 (t, J=5,81 Гц, 1 H) 8,96 (dd, J=2,53, 0,76 Гц, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 395,3, 397,3.

[0216] Одержання 41. Етил-3-(диметиламіно)-2-(піридин-4-іл)акрилат

[0217] Поєднували етил-2-(піридин-4-іл)ацетат (0,927 мл, 6,05 ммоль) та 1,1-діетокси-N,N-диметилметанамін (5,19 мл, 30,3 ммоль) в DMF (3,03 мл) та нагрівали до 100°C протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували, розводили 50 мл дихлорметану та промивали двічі 50 мл води. Органічний шар збирали, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням залишку, який очищали в колонці з 60 г NH-силікагелю, елюювали гексанами та EtOAc з одержанням титульної сполуки (1,333 г, 76%) у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,13 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 2,67 (s, 6 H) 4,06 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 6,98 - 7,12 (m, 2 H) 7,56 (s, 1 H) 8,29- 8,53 (m, 2 H).

[0218] Одержання 42. Трет-бутил-2-(4-ціано-2-метоксифеніл)ацетат

[0219] Поєднували (2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил)цинку (II) хлорид (4,24 мл, 2,122 ммоль) та 4-бром-3-метоксибензонітрил (0,30 г, 1,42 ммоль) в THF (4,29 мл), потім додавали 2'-(дициклогексилфосфіно)-N,N-диметил-[1,1'-бифеніл]-2-амін (0,056 г, 0,141 ммоль) та Pd(dba)<sub>2</sub> (0,041 г, 0,071 ммоль) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником до 100°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували за допомогою ротаційного випарювання та очищали в колонці із силікагелем, елюювали гексанами та EtOAc з одержанням титульної сполуки у вигляді жовтого масла (102 мг, 29%). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 248.

[0220] Одержання 43. Етил-2-(4-ціано-2-метоксифеніл)-3-(диметиламіно)акрилат

[0221] Поєднували трет-бутил-2-(4-ціано-2-метоксифеніл)ацетат (549 мг, 2,218 ммоль) та 4N HCl у діоксані (0,277 мл, 1,109 ммоль) в етанолі (7,4 мл) та перемішували протягом 16 годин при 60°C. Реакційну суміш концентрували за допомогою ротаційного випарювання та потім поєднували з етил-2-(4-ціано-2-метоксифеніл)ацетатом (0,486 г, 2,217 ммоль) та 1,1-діетокси-N,N-диметилметанаміном (1,9 мл, 11,08 ммоль) в DMF (4,43 мл) та перемішували протягом 16 годин при 100°C. Реакційну суміш розводили 200 мл EtOAc та промивали двічі 200 мл води. Органічний шар висушували із сульфатом натрію та концентрували з одержанням залишку, який очищали в колонці з 60 г NH-силікагелю, який елюювали гексанами та EtOAc з одержанням титульної сполуки (405 мг, 74%).

[0222] Одержання 44. Трет-бутил-2-(2-хлор-4-ціанофеніл)ацетату

[0223] Поєднували 4-бром-3-хлорбензонітрил (0,600 г, 2,77 ммоль) та (2-(трет-бутоксі)-2-оксоетил)цинку (II) хлорид (8,32 мл, 4,16 ммоль) в THF (5,54 мл), потім додавали Pd(dba)<sub>2</sub>



(0,080 г, 0,139 ммоль) та 2'-(дициклогексилфосфіно)-N,N-диметил-[1,1'-біфеніл]-2-амін (0,109 г, 0,277 ммоль) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі при 65°C. Реакційну суміш концентрували за допомогою ротаційного випарювання та очищали в колонці із силікагелем, який елюювали гексанами та EtOAc з одержанням титульної сполуки (274 мг, 39%) у вигляді жовтого масла. MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 252.

[0224] Одержання 45. Етил-2-(2-хлор-4-ціанофеніл)-3-(диметиламіно)акрилат

[0225] Поєднували трет-бутил-2-(2-хлор-4-ціанофеніл)ацетат (274 мг, 1,089 ммоль) та 4N HCl у діоксані (0,136 мл, 0,544 ммоль) в етанолі (2,51 мл). Суміш перемішували протягом 16 годин при 60°C, потім концентрували за допомогою ротаційного випарювання та поєднували з етил-2-(2-хлор-4-ціанофеніл)ацетатом (0,243 г, 1,086 ммоль) та 1,1-діетокси-N,N-диметилметанаміном (0,931 мл, 5,43 ммоль) в DMF (2,173 мл) та перемішували протягом 16 годин при 100°C. Реакційну суміш концентрували в ротаційному випарювачу та очищали в колонці з NH-силікагелем, який елюювали гексанами та EtOAc з одержанням титульної сполуки (164 мг, 54%) у вигляді жовтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1,04 - 1,29 (m, 1 H) 3,96 - 4,31 (m, 1 H) 7,38 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,49 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1 H) 7,63- 7,71 (m, 1 H).

[0226] Одержання 46. 1-(Тетрагідро-2H-піран-4-іл)циклопропанамін

[0227] Поєднували тетрагідро-2H-піран-4-карбонітрил (1,000 г, 9,00 ммоль) та титану (IV) ізопропоксид (2,90 мл, 9,90 ммоль) в етері (45,0 мл), потім додавали етилмагнію бромід (6,60 мл, 19,79 ммоль) та реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 30 хвилин, та додавали етерат трихлориду бору (2,280 мл, 18,0 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш потім розводили 10 мл води та 20 мл 1 N HCl та екстрагували двічі 200 мл EtOAc. Органічні шари поєднували та концентрували з одержанням титульної сполуки (850 мг, 53,5%) у вигляді жовтого масла.

[0228] Одержання 47. 6-(4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинава кислота

[0229] Поєднували етил-2-(4-ціано-2-метоксифеніл)-3-(диметиламіно)акрилат (1,427 г, 5,20 ммоль), 6-гідразинілнікотину кислоту (0,664 г, 4,34 ммоль) та HCl (4,34 мл, 4,34 ммоль) в 2-пропанолі (21,7 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин з одержанням твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та поєднували з основою Хюніга (1,50 мл, 8,61 ммоль) в 2-пропанолі (10 мл) та воду (1 мл) та перемішували протягом 32 годин при 50°C, потім додавали 10 мл 1 N HCl та реакційну суміш фільтрували з одержанням твердої речовини. Тверду речовину промивали 30 мл MeOH та 30 мл етеру та висушували in vacuo з одержанням титульної сполуки (708 мг, 73,3%) у вигляді бежевої твердої речовини. MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 337,3.

[0230] Одержання 48. N-бензил-6-хлорнікотинамід

[0231] Поєднували 6-хлорнікотину кислоту (20 г, 12,74 ммоль) та NATU (72,6 г, 19,1 ммоль) в DMF (200 мл) та краплинно додавали триетиламін (38,6 г, 38,2 ммоль) з наступним додаванням бензиламіну (16,36 г, 15,28 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш виливали в крижану воду та перемішували протягом 20 хвилин з одержанням твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали водою (30 мл x 2) та висушували при пониженому тиску з одержанням титульної сполуки (20 г, 64%) у вигляді жовтої твердої речовини.

[0232] Одержання 49. N-бензил-6-гідразинілнікотинамід

[0233] Поєднували N-бензил-6-хлорнікотинамід (13 г, 52,8 ммоль) та етанол (60 мл), потім краплинно додавали гідрат гідразину (85%, 30 мл) при кімнатній температурі. Після додавання розчин нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш потім концентрували для видалення етанолу та одержували тверду речовину. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали EtOAc (3x20 мл) та висушували при зниженому тиску з одержанням титульної сполуки (10 г, 78%) у вигляді брудно-жовтої твердої речовини.

[0234] Одержання 50. Етил-2-(4-ціанофеніл)-3-(диметиламіно)акрилат

[0235] Поєднували етил-2-(4-ціанофеніл)ацетат (25 г, 0,132 моль) з DMF-DEA (60 мл) та нагрівали до 70°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували, а потім очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки (20 г, 62%) у вигляді твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,71 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,03 (q, J=6,8Гц, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,13 (t, J=6,8Гц, 3H).

[0236] Одержання 51. 5-Бром-2-гідразиніл-4-метилпіридин

[0237] Поєднували 5-бром-2-хлор-4-метилпіридин (15,0 г, 72,46 ммоль) та EtOH (60 мл) та додавали гідрат гідразину (85%, 45 мл) та перемішували при 120°C протягом ночі. Реакційну

суміш концентрували з одержанням залишку, який екстрагували EtOAc (50 мл х 2) та водою (50 мл х 2). Потім об'єднані органічні шари екстрагували сольовим розчином, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували з одержанням залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (петролейний етер: EtOAc =10:1-1:5) з одержанням титальної сполуки (7,8 г, 53%).

[0238] Одержання 52. 4-(1-(5-Бром-4-метилпіридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)бензонітрил

[0239] Поєднували 5-бром-2-гідразиніл-4-метилпіридин (6,0 г, 29,85 ммоль) та ізопропанол (100 мл) та додавали етил-2-(4-ціанофеніл)-3-(диметиламіно)акрилат (8,02 г, 32,84 ммоль) та HCl розчин (водний, 1,85%, 49,75 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім додавали DIEA (19,40 г, 149,25 ммоль). Через приблизно 30 хвилин реакційну суміш випарювали з одержанням залишку, який екстрагували EtOAc (50 мл х 2) та водою (50 мл х 2), шари EtOAc поєднували та промивали сольовим розчином, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> з одержанням залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії (петролейний етер: EtOAc 5:1-1:8) з одержанням титальної сполуки (8,67 г, 82,04%).

[0240] Одержання 53. 4-(1-(5-Бром-4-метилпіридин-2-іл)-5-((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)-1Н-піразол-4-іл)бензонітрил

[0241] Поєднували 4-(1-(5-бром-4-метилпіридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)бензонітрил (8,67 г, 24,49 ммоль), THF (100 мл), (триметилсиліл)етокси)метилхлорид (8,91 г, 48,98 ммоль) та триетиламін (7,42 г, 73,47 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш потім випарювали у вакуумі з одержанням залишку, який екстрагували EtOAc (100 мл х 2) та водою (100 мл х 2), шари EtOAc промивали сольовим розчином, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, випарювали з одержанням залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (петролейний етер: EtOAc 10:1-1:3) з одержанням титальної сполуки (10,5 г, 88,2%).

[0242] Одержання 54. Метил-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)-1Н-піразол-1-іл)-4-метилнікотинат

[0243] Поєднували 4-(1-(5-бром-4-метилпіридин-2-іл)-5-((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)-1Н-піразол-4-іл)бензонітрил (10,0 г, 20,66 ммоль), DMF (60 мл) та MeOH (60 мл), потім додавали триетиламін (6,26 г, 61,98 ммоль) та Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (756,2 мг, 1,033 ммоль). Суміш перемішували при 120°C під тиском 1 МПа СО протягом ночі. Потім реакційну суміш випарювали у вакуумі з одержанням залишку, який поєднували з водою, фільтрували та водну фазу екстрагували EtOAc (100 мл х 2). Об'єднані шари EtOAc промивали сольовим розчином та висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), та концентрували з одержанням титальної сполуки (8,67 г).

[0244] Одержання 55. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-4-метилнікотина кислота

[0245] Поєднували метил-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-((2-(триметилсиліл)етокси)метокси)-1Н-піразол-1-іл)-4-метилнікотинат (8,67 г, 25,96 ммоль), метанол (50 мл), воду (50 мл) та LiOH (3,27 г, 77,87 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. та при 50°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували для видалення більшої частини метанолу та потім рН доводили до 3 шляхом додавання 3N HCl з одержанням твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та висушували у вакуумі з одержанням титальної сполуки (4,3 г, 51,76%).

[0246] Одержання 56. Етил-2-(4-ціанофеніл)ацетат

[0247] Поєднували етил-2-(4-бромфеніл)ацетат (30 г, 0,123 моль) та NMP (200 мл). Потім CuCN (33 г, 0,370 моль) додавали порціями та потім дегазували та заново наповнювали азотом три рази. Потім в одну порцію додавали CuI (4,7 г, 0,0247 моль). Реакційну суміш дегазували та повторно заповнювали азотом три рази та потім нагрівали до 160°C протягом 4 годин. Реакційну суміш нагрівали до 180°C протягом наступних 3 годин. Розчин потім охолоджували до кімнатної температури та розводили EtOAc (500 мл) та водою (500 мл). Після перемішування протягом 10 хв., реакційну суміш фільтрували та водний шар екстрагували EtOAc (500 мл х 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до сухості з одержанням титальної сполуки (31 г, 66,5%) у вигляді коричневої твердої речовини.

[0248] Одержання 57. N-бензил-6-хлорнікотинамід

[0249] Поєднували 6-хлорнікотинамілхлорид (1,76 г, 10,00 ммоль) та DCM (20 мл) та охолоджували на крижаній бані, потім додавали триетиламін (2,09 мл, 15,0 ммоль) та фенілметанамін (1,072 г, 10,00 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин перед розведенням в DCM (30 мл), промивали 1N водним HCl (50 мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (50 мл), сольовим розчином (50 мл),

висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , та концентрували з одержанням титульної сполуки (2,19 г, 89%) у вигляді світло-бежевої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення. MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  247,1.

[0250] Одержання 58. N-бензил-6-гідразинілнікотинамід

5 [0251] Поєднували гідразин (1,67 мл, 53,3 ммоль) та розчин N-бензил-6-хлорнікотинамиду (2,19 г, 8,88 ммоль) в етанолі (70 мл) та нагрівали протягом ночі до  $100^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш потім охолоджували та випарювали з одержанням твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали 70 мл води та перекристалізували з гарячого етанолу з одержанням титульної сполуки (1,32 г, 61%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  243,2.

[0252] Одержання 59. Метил-3-(диметиламіно)-2-(піридин-2-іл)акрилат

10 [0253] Поєднували N1,N1,N2,N2-тетраметилетан-1,2-діамін (0,15 мл, 1,000 ммоль), метил-2-(піридин-2-іл)ацетат (1 г, 6,62 ммоль) та N,N-диметилформаміддиметилацеталь (3,9 мл, 29,1 ммоль) та нагрівали до  $115^\circ\text{C}$  протягом ночі. Реакційну суміш потім охолоджували та розділяли між 12 мл насиченого водного хлориду амонію та 12 мл EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували з одержанням титульної сполуки у вигляді темного масла, яке застосовували як є в наступному етапі без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,73 (s, 1 H), 2,64 (brs, 6 H), 3,50 (s, 6H), 7,16 (dd,  $J=6,95$ , 5,43 Гц, 1 H), 7,26 (dt,  $J=7,83$ , 1,01 Гц, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,65 (td,  $J=7,71$ , 1,77 Гц, 1 H), 8,49 (d,  $J=4,04$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  207,1

[0254] Одержання 60. Етил-2-(5-ціанопіридил-2-іл)-3-(диметиламіно)акрилат

25 [0255] Поєднували етил-2-(4-ціанофеніл)ацетат (513 мг) та N,N-диметилформаміддиметилацеталь (323 мг) та нагрівали до  $80^\circ\text{C}$  протягом ночі. Реакційну суміш випарювали з одержанням залишку, який розчиняли в діетиловому етері (20 мл) та екстрагували водою (10 мл), сольовим розчином (10 мл), висушували з  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали з одержанням титульної сполуки (537 мг) у вигляді бежевої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1,20 (t,  $J=7,07$  Гц, 3 H), 2,62 - 2,77 (m, 6 H), 4,13 (q,  $J=7,07$  Гц, 2 H), 7,29 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H), 7,56 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H).

30 [0256] Одержання 61. Етил-3-(2-(4-(бензилкарбамоїл)феніл)гідразиніл)-2-(4-ціанофеніл)акрилат

[0257] Поєднували N-бензил-6-гідразинілнікотинамід (126 мг, 0,520 ммоль) та етил-2-(4-ціанофеніл)-3-(диметиламіно)акрилат (127 мг, 0,520 ммоль) в етанолі (10 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш випарювали з одержанням залишку, який розчиняли в DCM (100 мл), екстрагували насиченим водним бікарбонатом натрію (50 мл), висушували з  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до залишку, який очищали за допомогою хроматографії (12 г  $\text{SiO}_2$ , DCM-MeOH 0-10%) з одержанням титульної сполуки (90 мг, 39%) у вигляді масла. MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,4.

40 [0258] Одержання 62. Метил-3-(2-(4-(бензилкарбамоїл)феніл)гідразиніл)-2-(піридин-2-іл)акрилат

[0259] Поєднували N-бензил-6-гідразинілнікотинамід (200 мг, 0,826 ммоль), метил-3-(диметиламіно)-2-(піридин-2-іл)акрилат (170 мг, 0,826 ммоль) та TFA (0,127 мл, 1,651 ммоль) в етанолі (3 мл) та перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили в EtOAc (50 мл), промивали насиченим водним бікарбонатом натрію (20 мл), сольовим розчином (20 мл), висушували з  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували з одержанням титульної сполуки (244 мг) у вигляді оранжевої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення. MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  404,4.

[0260] Одержання 63. Трет-бутил-3-(циклобутил(метил)аміно)азетидин-1-карбоксилат

50 [0261] Поєднували розчин трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,92 ммоль) та N-метилциклобутанамін (0,373 мл, 3,50 ммоль) у метиленхлорид (15 мл) та додавали триацетоксиборгідрид натрію (929 мг, 4,38 ммоль) та розчин перемішували при  $20^\circ\text{C}$  протягом 3 год. Розчин концентрували in vacuo з одержанням білої твердої речовини. Тверду речовину переносили в етилацетат (50 мл), промивали насиченим бікарбонатом натрію (50 мл) та сольовим розчином, висушували із сульфатом магнію та концентрували in vacuo з одержанням залишку, який очищали в колонці з 40 г силікагелю, елюювали 0-70% етилацетату в гексанах із одержанням титульної сполуки (342 мг, 1,423 ммоль, 48,7%) у вигляді прозорого безбарвного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,43 (s, 9 H) 1,60 - 1,75 (m, 2 H) 1,85 - 2,04 (m, 4 H) 2,07 (s, 3 H) 2,81 - 2,94 (m, 1 H) 3,27 - 3,30 (m, 1 H) 3,81 - 3,88 (m, 2 H) 3,88 - 3,97 (m, 2 H); MS: 241 (M+H).

[0262] Одержання 64. N-циклобутил-N-метилазетидин-3-амін

[0263] Поєднували розчин трет-бутил-3-(циклобутил(метил)аміно)азетидин-1-карбоксилату (285 мг, 1,186 ммоль) у метиленхлориді (6 мл) та додавали 4 М HCl у діоксані (1,186 мл, 4,74 ммоль) та розчин перемішували при 20°C протягом 30 год. Розчин концентрували *in vacuo* та концентрували з сумішігептану/метиленхлориду з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з соляною кислотою (191 мг, 0,896 ммоль, 76%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку застосовували без додаткового очищення.

[0264] Одержання 65. Трет-бутил-3-(циклопропіл(метил)аміно)азетидин-1-карбоксилат

[0265] Поєднували розчин трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилату (175 мг, 1,022 ммоль) та N-метилциклопропанамін гідрохлорид (121 мг, 1,124 ммоль) у метиленхлориді (5 мл) та додавали триацетоксигоргідрид натрію (325 мг, 1,533 ммоль) та розчин перемішували при 20°C протягом 30 хв. Розчин концентрували *in vacuo* з одержанням білої твердої речовини, яку переносили в етилацетат (50 мл), промивали насиченим бікарбонатом натрію (50 мл) та сольовим розчином, висушували із сульфатом магнію та концентрували *in vacuo*, та потім очищали в колонці з 40 г силікагелю, елюювали 0-50% етилацетату в гексанах із одержанням титульної сполуки (128 мг, 0,566 ммоль, 55,3%) у вигляді прозорого безбарвного масла. MS: 227 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,41 - 0,47 (m, 2 H) 0,48 - 0,56 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H) 1,64 (tt, J=6,7, 3,9 Гц, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 3,50 (tt, J=7,5, 5,7 Гц, 1 H) 3,84 - 4,01 (m, 4 H).

[0266] Одержання 66. N-циклопропіл-N-метилазетидин-3-амін

[0267] Поєднували розчин трет-бутил-3-(циклопропіл(метил)аміно)азетидин-1-карбоксилату (73 мг, 0,323 ммоль) у метиленхлориді (3 мл) та 4 М HCl у діоксані (0,323 мл, 1,290 ммоль) та розчин перемішували при 20°C протягом 4 годин, потім додавали 4 М HCl у діоксані (0,323 мл, 1,290 ммоль) та перемішували при 20°C протягом 21 год. Розчин потім концентрували *in vacuo* з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з соляною кислотою, яку застосовували без додаткового очищення.

[0268] Одержання 67. Трет-бутил-6,6-дифтор-4-метил-1,4-діазепан-1-карбоксилат

[0269] Поєднували трет-бутил-6,6-дифтор-1,4-діазепан-1-карбоксилат (49 мг, 0,207 ммоль) та ціаноборгідрид натрію (52 мг, 0,83 ммоль) в THF (1,5 мл) та додавали 37% водний формальдегід (0,077 мл, 1,037 ммоль) та оцтову кислоту (0,018 мл, 0,311 ммоль) та потім перемішували при 20°C протягом 16 год. Потім додавали метанол (300 мкл) та суміш концентрували *in vacuo* з одержанням залишку, який переносили в етилацетат (40 мл), промивали насиченим водним бікарбонатом натрію (50 мл) та сольовим розчином, висушували із сульфатом магнію та концентрували *in vacuo* з одержанням титульної сполуки (51 мг, 0,204 ммоль, 98%) у вигляді прозорого безбарвного масла. MS: 251 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,50 (s, 3 H) 2,73 (d, J=4,8 Гц, 2 H) 2,92 (t, J=13,5 Гц, 2 H) 3,55 (d, J=4,8 Гц, 2 H) 3,75 - 3,94 (m, 2 H).

[0270] Одержання 68. 6,6-Дифтор-1-метил-1,4-діазепан

[0271] Поєднували розчин трет-бутил-6,6-дифтор-4-метил-1,4-діазепан-1-карбоксилату (50 мг, 0,200 ммоль) у дихлорметані (2 мл) та 4 М HCl у діоксані (0,4 мл, 1,6 ммоль) та розчин перемішували при 20°C протягом 21 год. Реакційну суміш потім концентрували *in vacuo* з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з соляною кислотою, яку застосовували без додаткового очищення. MS: 151 (M+H).

[0272] Одержання. Метил-2-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)ацетат

[0273] Поєднували 4-бром-2-фтор-5-метилбензонітрил (4 г, 18,69 ммоль) та диметилмалонат (29,9 мл, 262 ммоль). При продуванні суміші азотом додавали карбонат калію (3,87 г, 28,0 ммоль), гідрокарбонат калію (2,81 г, 28,0 ммоль), три-трет-бутилфосфонію тетрафторборат (0,119 г, 0,411 ммоль) та біс(добензиліденацетон)паладій (0) (0,118 г, 0,206 ммоль). Реакційну суміш нагрівали на масляній бані до 170°C протягом 3 годин, потім охолоджували, розводили етилацетатом та фільтрували через Celite®. Фільтрат концентрували та залишок розчиняли в EtOAc, екстрагували 1М водним гідроксидом натрію (2x), двічі 10% водним хлоридом натрію та сольовим розчином. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували *in vacuo*, потім очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки (1,67 г, 43%) у вигляді прозорого безбарвного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 7,10 (d, J=9,60 Гц, 1 H) 7,42 (d, J=6,32 Гц, 1 H).

[0274] Одержання 69. Метил-2-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)ацетат

[0275] Поєднували 4-бром-2-фтор-3-метилбензонітрил (2 г, 9,34 ммоль), диметилмалонат (12,28 мл, 107 ммоль), карбонат калію (1,937 г, 14,02 ммоль) та гідрокарбонат калію (1,403 г, 14,02 ммоль). Газоподібний азот енергійно барботували через дану суміш протягом 1 хвилини та потім додавали три-трет-бутилфосфонію тетрафторборат (0,030 г, 0,103 ммоль) та біс(добензиліденацетон)паладій (0) (0,027 г, 0,047 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали на

масляній бані (170°C) та перемішували протягом 1 години, потім охолоджували до температури навколишнього середовища та розводили EtOAc (80 мл). Шар EtOAc переливали та пропускали через пробку Celite® (~7 см завширшки та 1,5 см завтовшки). Грудкуватий темний осад, який залишався в колбі, розводили додатковими порціями EtOAc та обробляли ультразвуком до одержання тонкодисперсної суспензії. Розтертий у порошок EtOAc також пропускали через пробку Celite®. Об'єднані органічні шари з фільтрації концентрували in vacuo при ~40°C та потім при 90°C протягом 45 хвилин з одержанням залишку. Залишок очищали з використанням колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки (1,05 г, 5,07 ммоль, 54,2%) у вигляді прозорого безбарвного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 2,17 (d, J=2,27 Гц, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 7,29 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,71 (t, J=7,33 Гц, 1 H)

[0276] Одержання 70. Метил-2-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-3-(диметиламіно)акрилат

[0277] Поєднували метил-2-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)ацетат (5,00 г, 24,13 ммоль), 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін (32,2 мл, 241 ммоль) та хлорид літію (0,102 г, 2,413 ммоль) та нагрівали до 105°C. Через 2 години реакційну суміш концентрували in vacuo та повторно розводили EtOAc (30 мл) та концентрували з одержанням масла. Масло розчиняли в EtOAc (50 мл) та промивали водою, 10% водним хлоридом натрію, а потім сольовим розчином. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням густого червоного масла, яке кристалізували з одержанням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (6,1 г, 23,26 ммоль, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 2,34 (s, 1 H) 2,54 - 2,81 (m, 6 H) 3,50 (s, 3 H) 7,20 (d, J=10,11 Гц, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,72 (d, J=7,07 Гц, 1 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 263,2.

[0278] Одержання 71. 6-(4-(4-Ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинова кислота

[0279] Поєднували 6-гідразинілнікотинову кислоту (1,10 г, 7,18 ммоль), метил 2-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-3-(диметиламіно)акрилат (2,072 г, 7,90 ммоль), 2-пропанол (18 мл) та 0,5M водну соляну кислоту (17,24 мл, 8,62 ммоль). Через 2 години додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (6,26 мл, 35,9 ммоль). Ще через годину реакційну суміш розводили водою та промивали двічі IPAc. Водну фазу підкисляли до ~pH= 3,5 та перемішували протягом 30 хвилин з одержанням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрації, промивали водою, етанолом та гептаном та висушували протягом ночі у вакуумі з одержанням титульної сполуки (1,60 г, 66%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,34 (d, J=2,27 Гц, 3 H) 7,64 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,69 - 7,80 (m, 1 H) 8,26 (br. s., 1 H) 8,48 (br. s., 2 H) 8,98 (t, J=1,52 Гц, 1 H) 13,45 (br. s., 2 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 339,2.

[0280] Одержання 72. 6-(4-(4-Ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинова кислота

[0281] Поєднували 6-гідразинілнікотинову кислоту (0,73 г, 4,77 ммоль), метил 2-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-3-(диметиламіно)акрилат (1,375 г, 5,24 ммоль), 2-пропанол (18 мл) та 0,5M водну соляну кислоту (11,44 мл, 5,72 ммоль). Через 2 години N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (4,15 мл, 23,83 ммоль). Через годину реакційну суміш розводили водою та промивали IPAc двічі. Водну фазу підкисляли до ~pH= 3,5 та перемішували протягом 30 хвилин з одержанням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрації, промивали водою, етанолом та гептаном та висушували протягом ночі у вакуумі з одержанням титульної сполуки (1,20 г, 74%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 7,74 (d, J=7,07 Гц, 1 H) 7,91 (d, J=11,62 Гц, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,37 - 8,47 (m, 1 H) 8,47 - 8,56 (m, 1 H) 8,96 (dd, J=2,15, 0,88 Гц, 1 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 339,2.

[0282] Одержання 73. Метил-2-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)ацетат

[0283] Поєднували 4-бром-2-фтор-5-метилбензонітрил (4 г, 18,69 ммоль) та диметилмалонат (29,9 мл, 262 ммоль) та продували азотом. Додавали карбонат калію (3,87 г, 28,0 ммоль), гідрокарбонат калію (2,81 г, 28,0 ммоль), три-трет-бутилфосфонію тетрафторборат (0,119 г, 0,411 ммоль) та біс(добензиліденацетон)паладій (0) (0,118 г, 0,206 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали на масляній бані до 170°C. Через 3 години реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом та фільтрували через Celite®. Фільтрат концентрували та залишок розчиняли в EtOAc. Органічний розчин промивали 1N водним гідроксидом натрію (2x), двічі 10% водним хлоридом натрію, а потім сольовим розчином. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки (1,67 г, 43%) у вигляді прозорого безбарвного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 7,10 (d, J=9,60 Гц, 1 H) 7,42 (d, J=6,32 Гц, 1 H).

[0284] Одержання 74. Метил-2-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)ацетат

[0285] Поєднували 4-бром-2-фтор-3-метилбензонітрил (2 г, 9,34 ммоль), диметилмалонат (12,28 мл, 107 ммоль), карбонат калію (1,937 г, 14,02 ммоль) та гідрокарбонат калію (1,403 г, 14,02 ммоль). Продували азотом протягом 1 хв. та потім додавали три-трет-бутилфосфонію тетрафторборат (0,030 г, 0,103 ммоль) та біс(добензиліденацетон)паладій (0) (0,027 г, 0,047 ммоль). Реакційну суміш поміщали на попередньо нагріту масляну баню (170°C). Через 1 годину суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та розводили EtOAc (80 мл). Шар EtOAc переливали та пропускали через пробку Celite® (~7 см заввишки та 1,5 см завтовшки). Грудкуватий темний осад, який залишався в колбі, розводили додатковими порціями EtOAc та обробляли ультразвуком до одержання тонкодисперсної суспензії. Перетертий у порошок EtOAc також пропускали через пробку Celite® та потім концентрували in vacuo при ~40°C та потім при 90°C протягом 45 хвилин з одержанням залишку, який очищали з використанням колонкової флеш-хроматографії з одержанням титульної сполуки (1,05 г, 5,07 ммоль, 54,2%) у вигляді прозорого безбарвного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 2,17 (d, J=2,27 Гц, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 7,29 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,71 (t, J=7,33 Гц, 1 H).

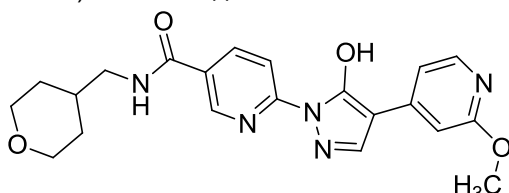
[0286] Одержання 75. Метил-2-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-3-(диметиламіно)акрилат

[0287] Поєднували метил-2-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)ацетат (10,0 г, 48,3 ммоль), 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін (17,25 г, 145 ммоль) та твердий хлорид літію (0,205 г, 4,83 ммоль) та нагрівали до 105°C протягом 1,5 год. Суміш охолоджували до 10°C та повільно додавали воду (210 мл). Тверду речовину збирали за допомогою вакуумної фільтрації, розчиняли в DCM та очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням титульної сполуки (7,95 г, 63%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,07 (d, J=2,53 Гц, 3 H) 2,54 - 2,86 (m, 6 H) 3,50 (s, 3 H) 7,10 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,63 - 7,66 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 263,2.

[0288] Одержання 76. 2-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил

[0289] У мікрохвильовій лампі поєднували Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,070 г, 0,077 ммоль) та трициклогексилфосфін (0,103 г, 0,367 ммоль). Додавали діоксан (15,32 мл) та одержану в результаті суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Послідовно додавали біс(пінаколато)дйбор (1,425 г, 5,61 ммоль), калію ацетат (0,751 г, 7,65 ммоль) та 4-бром-2-метилбензонітрил (1 г, 5,10 ммоль). Через пробірку пропускали азот. Потім реакційну суміш перемішували в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 1 години. Суміш обробляли водою (26 мл) та екстрагували етером. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом натрію та концентрували з одержанням титульної сполуки (1,55 г), яку застосовували в наступному етапі без додаткового очищення.

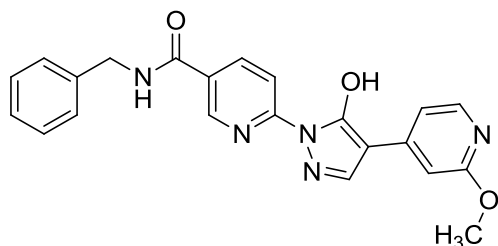
[0290] Приклад 1. 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



[0291]

[0292] Поєднували 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (30 мг, 0,096 ммоль), EDCI (27,6 мг, 0,144 ммоль), НОВТ (19,47 мг, 0,144 ммоль) та DMF (961 мкл), потім додавали (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін (17,66 мкл, 0,144 ммоль) та основу Хюніга (68,3 мкл, 0,384 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням титульної сполуки (32,1 мг, 82%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,35 (qd, J=12,38, 4,55 Гц, 2 H) 1,71 (d, J=12,88 Гц, 2 H) 1,84 - 1,99 (m, 1 H) 3,42 (td, J=11,68, 1,64 Гц, 2 H) 3,95 (d, J=3,28 Гц, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 4,19 (s, 3 H) 7,76 (d, J=6,57 Гц, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,03 (d, J=6,57 Гц, 1 H) 8,28 - 8,47 (m, 2 H) 8,55 (br. s., 1 H) 8,85 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 410,1.

[0293] Приклад 2. N-бензил-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід

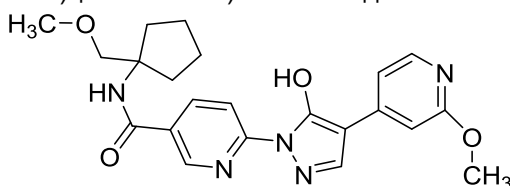


[0294]

[0295] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням фенолметанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm 4,20 (s, 3 H) 4,59 (s, 2 H) 7,20 - 7,48 (m, 5 H) 7,72 - 7,95 (m, 2 H) 8,04 (d,  $J=6,32$  Гц, 1 H) 8,24 - 8,75 (m, 3 H) 8,90 (br. s., 1 H), MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  402,1.

5

[0296] Приклад 3. 6-(5-Гідрокси-4-(метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(метоксиметил)циклопентил)нікотинамід

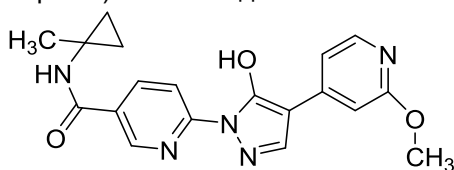


[0297]

[0298] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 1-(метоксиметил)циклопентанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,51 - 1,80 (m, 6 H) 2,00 - 2,11 (m, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,60 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 7,39 - 7,65 (m, 2 H) 8,01 - 8,19 (m, 2 H) 8,43 (br. s., 2 H) 8,68 (br. s., 1 H) 8,86 (t,  $J=1,52$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  424,3.

10

[0299] Приклад 4. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл)нікотинамід

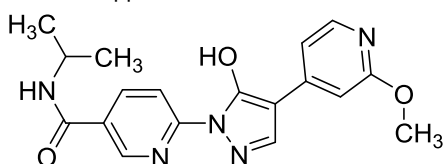


[0300]

[0301] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 1-метилциклопропанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,61 - 0,68 (m, 2 H) 0,74 - 0,80 (m, 2 H) 1,39 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 7,41 - 7,65 (m, 2 H) 8,09 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,31 - 8,52 (m, 2 H) 8,69 (s, 1 H) 8,82 - 8,97 (m, 2 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  366,2.

15

[0302] Приклад 5. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-ізопропілнікотинамід

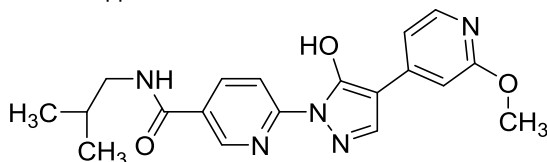


[0303]

[0304] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням пропан-2-аміну. MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  354,2.

25

[0305] Приклад 6. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-ізобутилнікотинамід

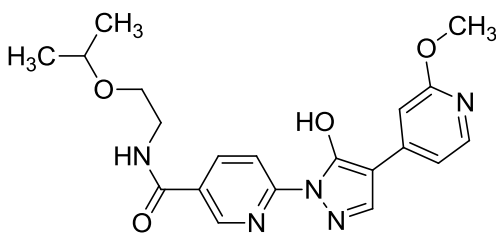


[0306]

[0307] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 2-метилпропан-1-аміну. MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  368,3.

30

[0308] Приклад 7. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(2-ізопропоксіетил)нікотинамід



[0309]

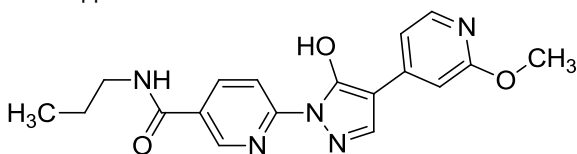
[0310] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 2-ізопропоксіетанаміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  398,3.

[0311] Приклад

8.

6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-пропілнікотинамід

5



[0312]

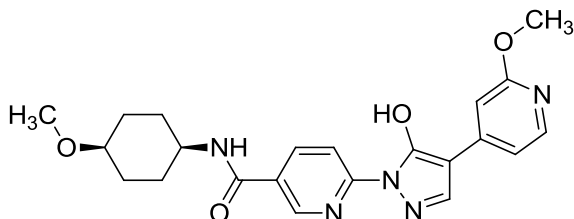
[0313] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням пропан-1-аміну.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,92 (t, J=7,45 Гц, 3 H) 1,44 - 1,68 (m, 2 H) 3,14 - 3,34 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 7,46 - 7,70 (m, 2 H) 8,10 (d, J=5,81 Гц, 1 H) 8,35 - 8,59 (m, 2 H) 8,61 - 8,80 (m, 2 H) 8,82 - 8,99 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  354,2.

10

[0314] Приклад

9.

6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((1S,4S)-4-метоксициклогексил)нікотинамід



[0315]

[0316] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (1S,4S)-4-метоксициклогексанаміну.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,36 - 1,74 (m, 6 H) 1,89 (dd, J=9,09, 4,04 Гц, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 3,32 - 3,44 (m, 1 H) 3,72 - 4,09 (m, 4 H) 7,44 - 7,66 (m, 2 H) 8,09 (d, J=5,81 Гц, 1 H) 8,36 - 8,57 (m, 3 H) 8,68 (br. s., 1 H) 8,90 (s, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  424,2.

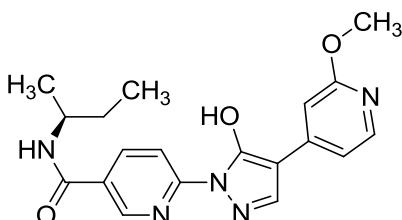
15

[0317] Приклад

10.

(S)-N-(втор-бутил)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід

20



[0318]

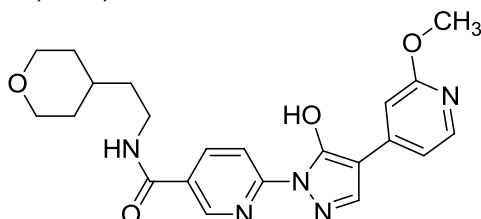
[0319] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (S)-бутан-2-аміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  368,2.

[0320] Приклад

11.

6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)нікотинамід

25



[0321]

[0322] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанаміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  424,3.

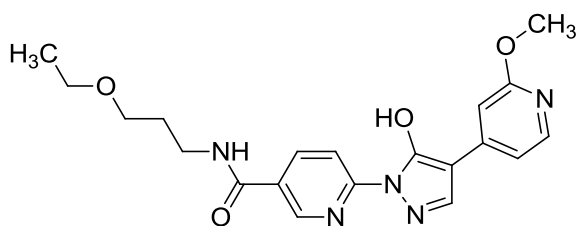
[0323] Приклад

12.

N-(3-етоксипропіл)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід

30

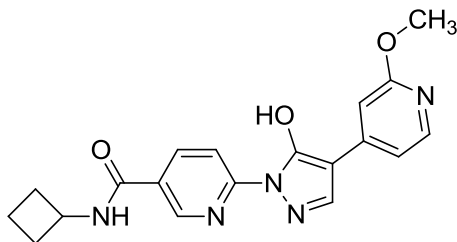




[0324]

[0325] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-етоксипропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 (t,  $J=6,95$  Гц, 3 H) 1,69 - 1,84 (m, 2 H) 3,31 - 3,37 (m, 3 H) 3,40 - 3,45 (m, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 7,33 - 7,56 (m, 2 H) 8,05 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,27 - 8,80 (m, 4 H) 8,84 - 8,98 (m, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  398,3.

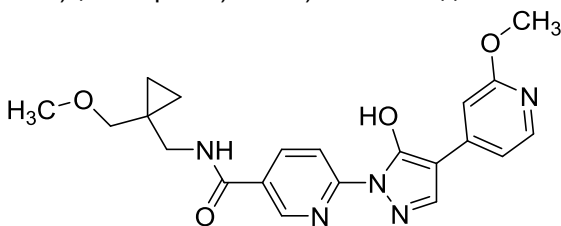
[0326] Приклад 13. N-циклобутил-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0327]

[0328] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням циклобутанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,63 - 1,77 (m, 2 H) 2,04 - 2,18 (m, 2 H) 2,19 - 2,30 (m, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 4,35 - 4,52 (m, 1 H) 7,63 - 7,85 (m, 2 H) 8,14 (d,  $J=6,32$  Гц, 1 H) 8,32 - 8,68 (m, 2 H) 8,70 - 9,13 (m, 3 H) MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  366,2.

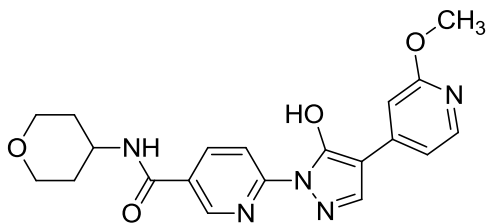
[0329] Приклад 14. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((1-(метоксиметил)циклопропіл)метил)нікотинамід



[0330]

[0331] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (1-(метоксиметил)циклопропіл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,31 - 0,48 (m, 2 H) 0,50 - 0,62 (m, 2 H) 3,23 - 3,27 (m, 4 H) 3,35 (d,  $J=6,06$  Гц, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 7,34 - 7,58 (m, 2 H) 8,06 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,35 - 8,72 (m, 4 H) 8,84 - 8,97 (m, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 13,51 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  410,3.

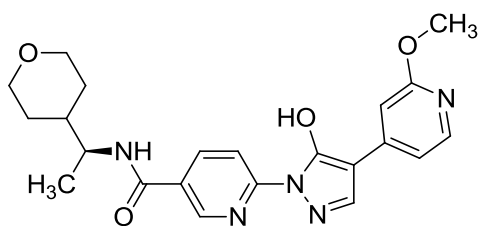
[0332] Приклад 15. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід



[0333]

[0334] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням тетрагідро-2H-піран-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,49 - 1,68 (m, 2 H) 1,80 (dd,  $J=12,51$ , 2,40 Гц, 2 H) 3,37 - 3,44 (m, 2 H) 3,82 - 3,95 (m, 5 H) 3,96 - 4,10 (m, 1 H) 7,35 - 7,59 (m, 2 H) 8,06 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,33 - 8,78 (m, 4 H) 8,86 - 8,97 (m, 1 H) 13,55 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  396,2.

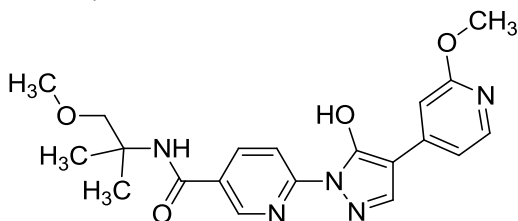
[0335] Приклад 16. (S)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)нікотинамід



[0336]

[0337] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (S)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,14 (s, 3 H) 1,18 - 1,32 (m, 2 H) 1,55 - 1,74 (m, 3 H) 3,19 - 3,30 (m, 2 H) 3,79 - 3,96 (m, 6 H) 7,27 - 7,66 (m, 2 H) 8,06 (d,  $J=5,30$  Гц, 1 H) 8,22 - 8,82 (m, 4 H) 8,84 - 8,97 (m, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  424,3.

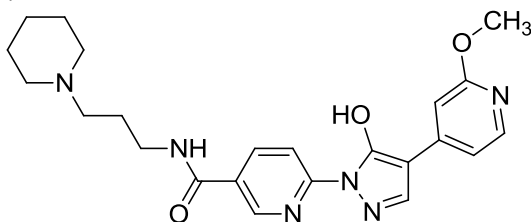
[0338] Приклад 17. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)нікотинамід



[0339]

[0340] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 1-метокси-2-метилпропан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,30 - 1,41 (m, 6 H) 3,29 (s, 3 H) 3,48 - 3,61 (m, 2 H) 3,78 - 3,93 (m, 3 H) 7,36 - 7,44 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,05 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,30 - 8,68 (m, 3 H) 8,84 (d,  $J=1,52$  Гц, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  398,3.

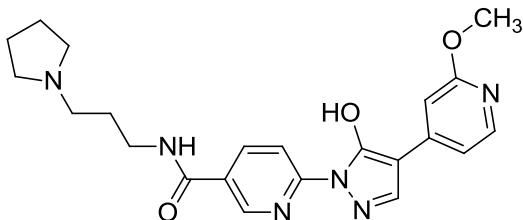
[0341] Приклад 18. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)нікотинамід



[0342]

[0343] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,28 - 1,48 (m, 1 H) 1,54 - 1,75 (m, 3 H) 1,75 - 1,88 (m, 2 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 2,88 (br. s., 2 H) 3,03 - 3,19 (m, 2 H) 3,32 - 3,50 (m, 4 H) 7,80 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,15 (d,  $J=8,08$  Гц, 2 H) 8,37 - 8,81 (m, 3 H) 8,82 - 8,98 (m, 2 H) 9,15 (br. s., 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,2.

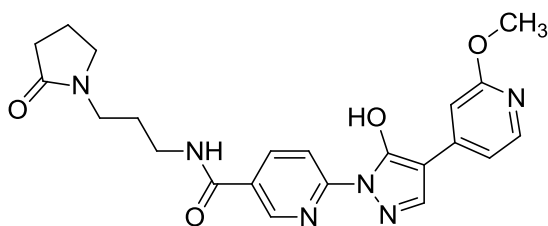
[0344] Приклад 19. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(піролідин-1-іл)пропіл)нікотинамід



[0345]

[0346] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-(піролідин-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,71 - 2,21 (m, 6 H) 3,01 (br. s., 2 H) 3,14 - 3,26 (m, 2 H) 3,38 (q,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 3,56 (br. s., 2 H) 7,79 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,15 (d,  $J=8,08$  Гц, 2 H) 8,37 - 8,58 (m, 2 H) 8,67 (br. s., 1 H) 8,86 (t,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,90 - 8,97 (m, 1 H) 9,63 (br. s., 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  417,2.

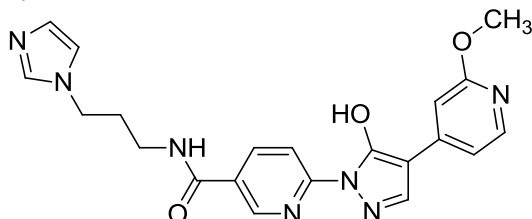
[0347] Приклад 20. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(2-оксопіролідин(1-іл)пропіл)нікотинамід



[0348]

[0349] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 1-(3-амінопропіл)піролідин-2-ону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,74 (quin,  $J=7,07$  Гц, 2 H) 1,87 - 1,99 (m, 2 H) 2,17 - 2,28 (m, 2 H) 3,20 - 3,31 (m, 4 H) 3,33 - 3,41 (m, 2 H) 7,80 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,02 - 8,86 (m, 6 H) 8,87 - 8,99 (m, 1 H) 13,55 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,1.

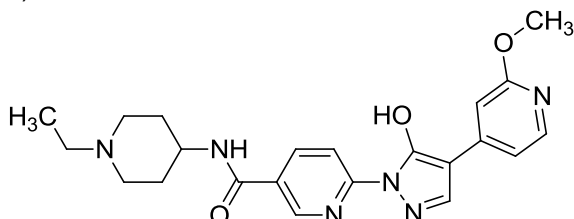
[0350] Приклад 21. N-(3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0351]

[0352] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,11 (quin,  $J=6,76$  Гц, 2 H) 3,32 (q,  $J=6,40$  Гц, 2 H) 4,28 (t,  $J=6,95$  Гц, 2 H) 7,69 (t,  $J=1,52$  Гц, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 3 H) 8,15 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,41 (dd,  $J=8,84$ , 2,27 Гц, 1 H) 8,50 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,82 (br. s., 1 H) 8,88 - 8,96 (m, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 13,95 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  414,1.

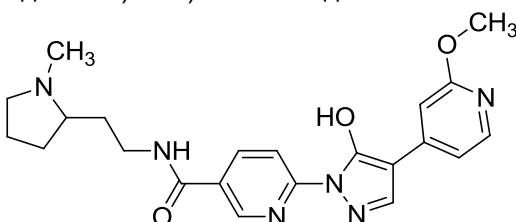
[0353] Приклад 22. N-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0354]

[0355] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 1-етилпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,20 (t,  $J=7,33$  Гц, 3 H) 1,69 - 2,08 (m, 4 H) 2,86 - 3,25 (m, 4 H) 3,45 (br. s., 2 H) 3,89 - 4,19 (m, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,05 - 8,79 (m, 5 H) 8,84 - 8,99 (m, 1 H) 9,77 - 10,36 (m, 1 H) 13,47 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  417.

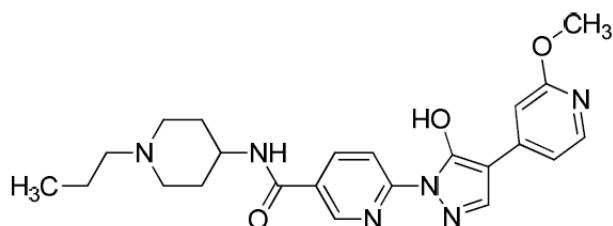
[0356] Приклад 23. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил)нікотинамід



[0357]

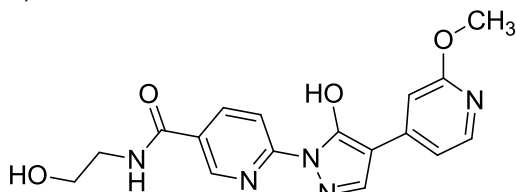
[0358] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 2-(1-метилпіролідин-2-іл)етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,59 - 2,06 (m, 4 H) 2,10 - 2,25 (m, 1 H) 2,28 - 2,42 (m, 1 H) 2,65 - 2,94 (m, 3 H) 3,00 - 3,13 (m, 1 H) 3,22 - 3,46 (m, 3 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,15 (d,  $J=7,58$  Гц, 2 H) 8,30 - 8,77 (m, 3 H) 8,78 - 9,00 (m, 2 H) 9,63 (br. s., 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  417.

[0359] Приклад 24. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(1-пропілпіперидин-4-іл)нікотинамід



[0360] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 1-пропілпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (t,  $J=7,45$  Гц, 3 H) 1,23 (br. s., 1 H) 1,54 - 1,84 (m, 4 H) 1,95 - 2,08 (m, 2 H) 2,75 - 3,03 (m, 3 H) 3,34 - 3,48 (m, 2 H) 4,02 (br. s., 1 H) 7,53 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 7,99 (d,  $J=8,59$  Гц, 3 H) 8,18 (dd,  $J=8,84$ , 2,27 Гц, 1 H) 8,43 (br. s., 1 H) 8,58 (d,  $J=8,84$  Гц, 1 H) 8,81 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  437.

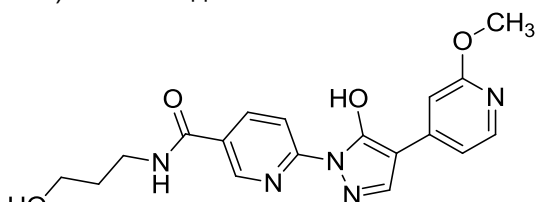
[0361] Приклад 25. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(2-гідроксіетил)нікотинамід



[0362]

[0363] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 2-аміноетанолу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3,30 (q,  $J=5,89$  Гц, 2 H) 3,42 - 3,55 (m, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 7,52 - 7,73 (m, 2 H) 8,06 (d,  $J=6,06$  Гц, 1 H) 8,35 - 8,52 (m, 2 H) 8,67 - 8,83 (m, 2 H) 8,85 - 8,93 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  356,1.

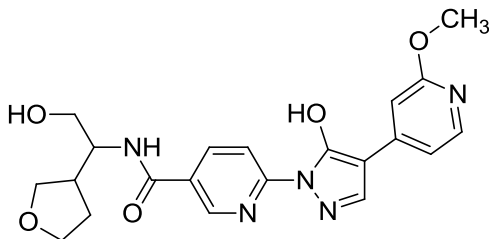
[0364] Приклад 26. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-гідроксипропіл)нікотинамід



[0365]

[0366] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-амінопропан-1-олу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,70 (quin,  $J=6,63$  Гц, 2 H) 3,35 (q,  $J=6,74$  Гц, 2 H) 3,48 (t,  $J=6,19$  Гц, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 7,39 - 7,69 (m, 2 H) 8,09 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,34 - 8,57 (m, 2 H) 8,72 (d,  $J=7,58$  Гц, 2 H) 8,90 (t,  $J=1,39$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  370,2.

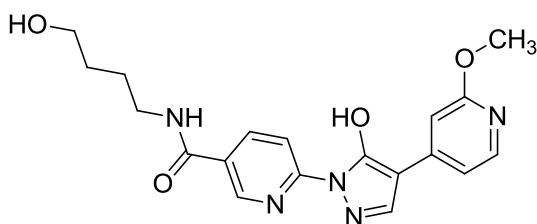
[0367] Приклад 27. N-(2-гідрокси-1-(тетрагідрофуран-3-іл)етил)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



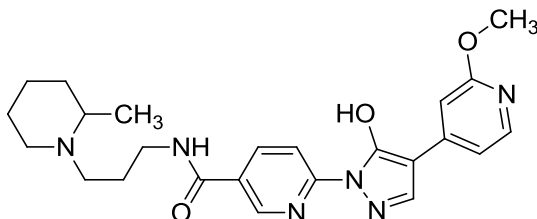
[0368]

[0369] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 2-аміно-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етанолу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,52 - 1,73 (m, 1 H) 1,85 - 2,06 (m, 1 H) 3,37 - 3,82 (m, 7 H) 3,86 (s, 3 H) 3,93 - 4,03 (m, 1 H) 4,78 (br. s., 1 H) 7,08 - 7,70 (m, 2 H) 8,06 (d,  $J=5,05$  Гц, 1 H) 8,18 - 8,85 (m, 4 H) 8,91 (dt,  $J=5,56$ , 1,39 Гц, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  426.

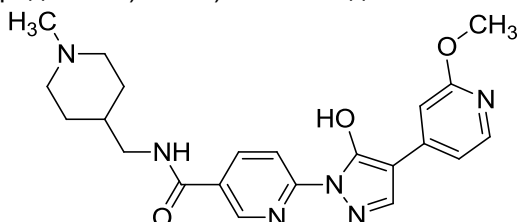
[0370] Приклад 28. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(4-гідроксибутил)нікотинамід



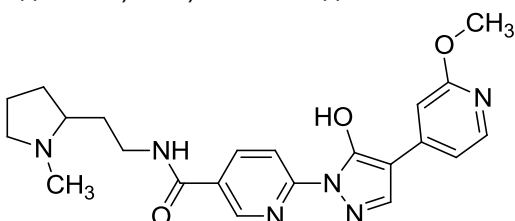
- [0371]  
[0372] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 4-амінобутан-1-олу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,42 - 1,62 (m, 4 H) 3,24 - 3,34 (m, 2 H) 3,43 (t,  $J=6,44$  Гц, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,43 (br. s., 1 H) 7,30 - 7,55 (m, 2 H) 8,05 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,23 - 8,82 (m, 4 H) 8,84 - 8,96 (m, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  384,2.
- 5 [0373] Приклад 29. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіл)нікотинамід



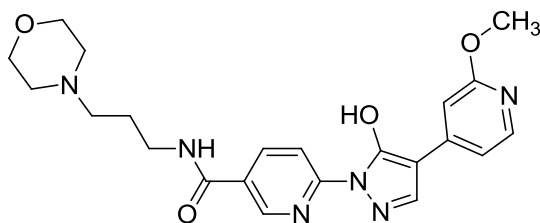
- [0374]  
[0375] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 - 1,36 (m, 3 H) 1,40 - 2,03 (m, 8 H) 2,82 - 3,52 (m, 7 H) 3,83 - 4,03 (m, 3 H) 7,37 - 7,73 (m, 2 H) 8,10 (d,  $J=4,80$  Гц, 1 H) 8,31 - 8,81 (m, 3 H) 8,92 (br. s., 2 H) 9,07 - 9,42 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  451,2.
- 10 [0376] Приклад 30. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((1-метилпіперидин-4-іл)метил)нікотинамід



- [0377]  
[0378] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (1-метилпіперидин-4-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,38 (d,  $J=12,88$  Гц, 2 H) 1,81 (d,  $J=3,54$  Гц, 1 H) 1,91 (d,  $J=13,64$  Гц, 2 H) 2,76 (d,  $J=4,55$  Гц, 3 H) 2,85 - 2,97 (m, 2 H) 3,23 (t,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 3,44 (d,  $J=12,63$  Гц, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 7,35 - 7,61 (m, 2 H) 8,07 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,23 - 8,73 (m, 3 H) 8,79 (t,  $J=5,68$  Гц, 1 H) 8,86 - 8,95 (m, 1 H) 9,12 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  423,2.
- 15 [0379] Приклад 31. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил)нікотинамід
- 20



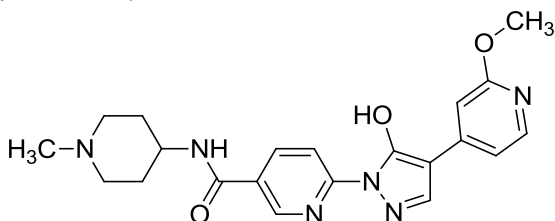
- [0380]  
[0381] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-(1-метилпіролідін-2-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,60 - 1,81 (m, 2 H) 1,85 - 2,06 (m, 2 H) 2,11 - 2,23 (m, 1 H) 2,28 - 2,41 (m, 1 H) 2,84 (d,  $J=4,80$  Гц, 3 H) 3,00 - 3,13 (m, 1 H) 3,22 - 3,35 (m, 1 H) 3,40 (q,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 3,58 (dd,  $J=11,49$ , 7,96 Гц, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 7,40 - 7,64 (m, 2 H) 8,09 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,35 - 8,56 (m, 2 H) 8,68 (s, 1 H) 8,78 - 8,99 (m, 2 H) 9,61 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  423,2.
- 25 [0382] Приклад 32. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-морфолінопропіл)нікотинамід
- 30



[0383]

[0384] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-морфолінопропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 3,09 (br. s., 2 H) 3,16 - 3,24 (m, 2 H) 3,33 - 3,51 (m, 4 H) 3,65 (t,  $J=12,00$  Гц, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,99 (d,  $J=11,62$  Гц, 2 H) 7,44 - 7,68 (m, 2 H) 8,10 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,36 - 8,57 (m, 2 H) 8,71 (s, 1 H) 8,80 - 9,01 (m, 2 H) 9,78 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  439,2.

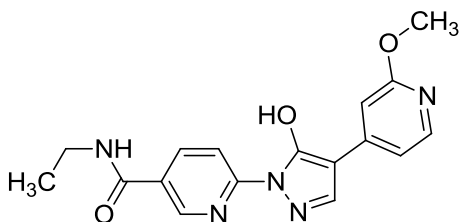
[0385] Приклад 33. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)нікотинамід



[0386]

[0387] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 1-метилпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,68 - 2,00 (m, 2 H) 2,08 (s, 2 H) 2,70 - 2,88 (m, 3 H) 3,01 - 3,24 (m, 2 H) 3,50 (d,  $J=12,13$  Гц, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 3,99 - 4,11 (m, 1 H) 7,49 - 7,70 (m, 2 H) 8,11 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,40 - 8,53 (m, 2 H) 8,67 - 8,83 (m, 2 H) 8,84 - 8,98 (m, 1 H) 9,64 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  409,2.

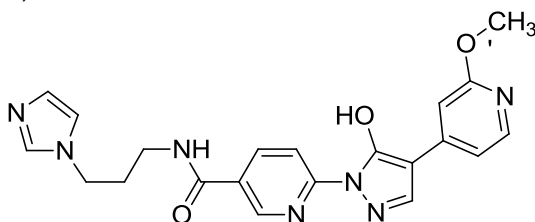
[0388] Приклад 34. N-Етил-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)нікотинамід



[0389]

[0390] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням етанаміну гідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (t,  $J=7,20$  Гц, 3 H) 3,22 - 3,39 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 7,28 - 7,72 (m, 2 H) 8,08 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,31 - 8,84 (m, 4 H) 8,91 (s, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  340,2.

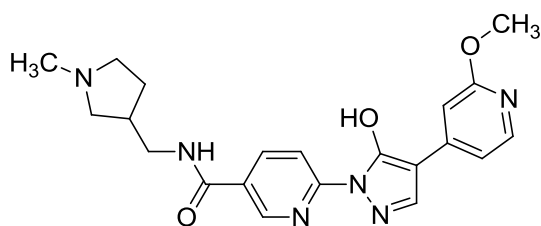
[0391] Приклад 35. N-(3-(1Н-імідазол-1-іл)пропіл)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)нікотинамід



[0392]

[0393] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-(1Н-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 3,32 (q,  $J=6,48$  Гц, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,29 (t,  $J=6,95$  Гц, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,60 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 7,72 (t,  $J=1,64$  Гц, 1 H) 7,85 (t,  $J=1,64$  Гц, 1 H) 8,10 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,37 - 8,56 (m, 2 H) 8,71 (s, 1 H) 8,84 (t,  $J=5,68$  Гц, 1 H) 8,91 (dd,  $J=2,27, 0,76$  Гц, 1 H) 9,16 (t,  $J=1,26$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420,2.

[0394] Приклад 36. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)-N-((1-метилпіролідин-3-іл)метил)нікотинамід

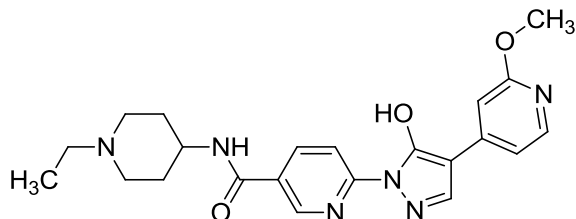


[0395]

[0396] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (1-метилпіролідін-3-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,57 - 2,29 (m, 3 H) 2,76 - 3,22 (m, 5 H) 3,32 - 3,73 (m, 4 H) 3,89 - 4,01 (m, 3 H) 7,45 - 7,71 (m, 2 H) 8,11 (d,  $J=6,06$  Гц, 1 H) 8,32 - 8,59 (m, 2 H) 8,72 (s, 1 H) 8,81 - 9,01 (m, 2 H) 9,90 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 409,2$ .

5

[0397] Приклад 37. N-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



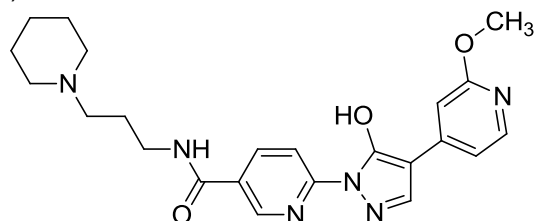
[0398]

[0399] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 1-етилпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 - 1,33 (m, 3 H) 1,69 - 2,15 (m, 4 H) 2,98 - 3,32 (m, 4 H) 3,34 - 3,64 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 3,99 - 4,25 (m, 1 H) 7,45 - 7,67 (m, 2 H) 8,10 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,37 - 8,82 (m, 4 H) 8,86 - 8,97 (m, 1 H) 9,29 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 423,2$ .

10

[0400] Приклад 38. 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)нікотинамід

15

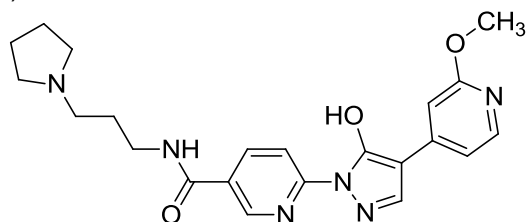


[0401]

[0402] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,38 (dd,  $J=12,25$ , 3,66 Гц, 1 H) 1,55 - 1,74 (m, 3 H) 1,82 (d,  $J=14,15$  Гц, 2 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 2,79 - 2,96 (m, 2 H) 3,11 (dt,  $J=10,67$ , 5,15 Гц, 2 H) 3,28 - 3,52 (m, 4 H) 3,93 (s, 3 H) 7,45 - 7,70 (m, 2 H) 8,10 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,35 - 8,57 (m, 2 H) 8,71 (s, 1 H) 8,82 - 8,99 (m, 2 H) 9,14 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 437,2$ .

20

[0403] Приклад 39. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(піролідін-1-іл)пропіл)нікотинамід



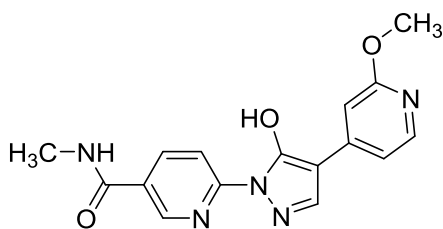
[0404]

[0405] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-(піролідін-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 - 2,07 (m, 6 H) 2,93 - 3,07 (m, 2 H) 3,21 (dt,  $J=10,42$ , 5,53 Гц, 2 H) 3,32 - 3,43 (m, 2 H) 3,57 (dd,  $J=10,48$ , 5,18 Гц, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 7,42 - 7,71 (m, 2 H) 8,10 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,33 - 8,57 (m, 2 H) 8,72 (s, 1 H) 8,80 - 8,99 (m, 2 H) 9,65 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 423,2$ .

25

[0406] Приклад 40. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-метилнікотинамід

30

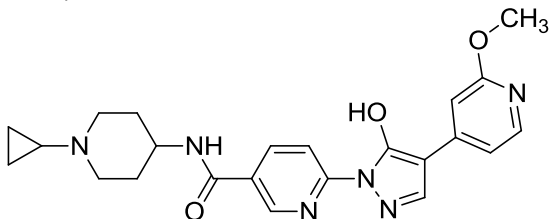


[0407]

[0408] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням метанамінгідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,83 (d,  $J=4,55$  Гц, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 7,58 (s, 1 H) 7,65 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,12 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,38 - 8,52 (m, 2 H) 8,66 - 8,80 (m, 2 H) 8,90 (d,  $J=1,01$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  326,1.

5

[0409] Приклад 41. N-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід

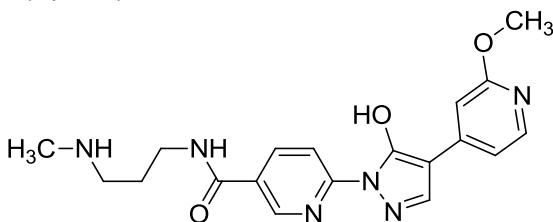


[0410]

[0411] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 1-циклопропілпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,74 - 1,02 (m, 3 H) 2,08 (s, 5 H) 2,72 - 2,99 (m, 1 H) 3,58 (br. s., 4 H) 3,92 (s, 3 H) 4,01 - 4,27 (m, 1 H) 7,45 - 7,65 (m, 2 H) 8,10 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,37 - 8,81 (m, 4 H) 8,90 (s, 2 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  435,2.

10

[0412] Приклад 42. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(метиламіно)пропіл)нікотинамід



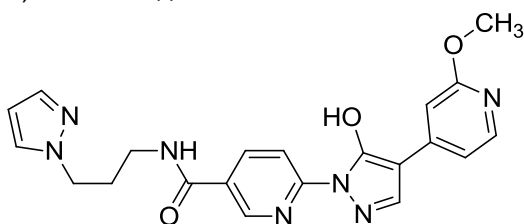
[0413]

[0414] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням N1-метилпропан-1,3-діаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,75 - 1,93 (m, 2 H) 2,59 (t,  $J=5,43$  Гц, 3 H) 2,90 - 3,01 (m, 2 H) 3,37 (q,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 7,38 - 7,60 (m, 2 H) 8,07 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,21 - 8,79 (m, 5 H) 8,85 (t,  $J=5,68$  Гц, 1 H) 8,89 - 8,99 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  383,2.

15

20

[0415] Приклад 43. N-(3-(1H-піразол-1-іл)пропіл)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0416]

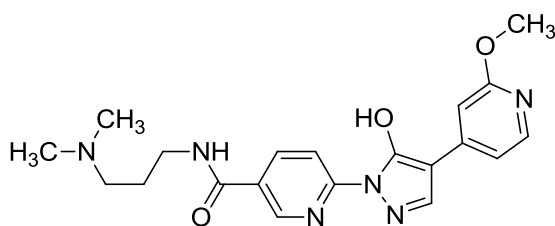
[0417] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-(1H-піразол-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,97 - 2,12 (m, 2 H) 3,28 (q,  $J=6,74$  Гц, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,20 (t,  $J=6,95$  Гц, 2 H) 6,17 - 6,31 (m, 1 H) 7,41 - 7,48 (m, 1 H) 7,50 - 7,67 (m, 2 H) 7,74 - 7,81 (m, 1 H) 8,10 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,32 - 8,57 (m, 2 H) 8,63 - 8,85 (m, 2 H) 8,87 - 8,95 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420,2.

25

30

[0418] Приклад 44. N-(3-(диметиламіно)пропіл)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід

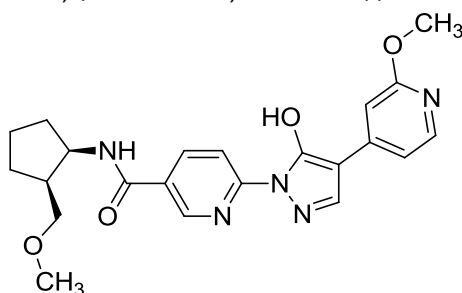




[0419]

[0420] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням N1,N1-диметилпропан-1,3-діаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,77 - 1,98 (m, 2 H) 2,80 (d,  $J=4,29$  Гц, 6 H) 3,13 (dt,  $J=10,23$ , 4,99 Гц, 2 H) 3,37 (q,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 7,40 - 7,66 (m, 2 H) 8,08 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,33 - 8,57 (m, 2 H) 8,68 (s, 1 H) 8,77 - 9,01 (m, 2 H) 9,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 397,3$ .

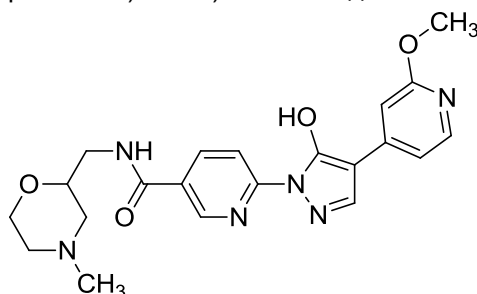
[0421] Приклад 45. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((1R,2S)-2-(метоксиметил)циклопентил)нікотинамід



[0422]

[0423] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (1R,2S)-2-(метоксиметил)циклопентанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,43 - 1,59 (m, 2 H) 1,61 - 1,82 (m, 3 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 2,24 - 2,35 (m, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 3,20 - 3,24 (m, 1 H) 3,40 (dd,  $J=9,35$ , 6,06 Гц, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,43 (dt,  $J=14,78$ , 7,26 Гц, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 7,59 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,10 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,32 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,38 - 8,55 (m, 2 H) 8,69 (s, 1 H) 8,80 - 8,98 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 424,2$ .

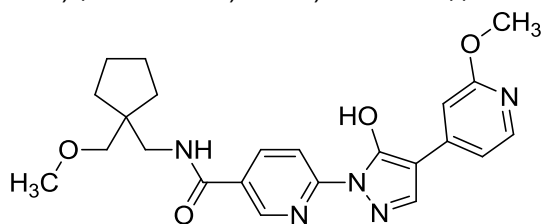
[0424] Приклад 46. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((4-метилморфолін-2-іл)метил)нікотинамід



[0425]

[0426] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (4-метилморфолін-2-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,76 - 2,92 (m, 4 H) 2,97 - 3,10 (m, 1 H) 3,34 - 3,54 (m, 4 H) 3,68 (t,  $J=11,87$  Гц, 1 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 4,07 (dd,  $J=12,76$ , 2,65 Гц, 1 H) 7,30 - 7,69 (m, 2 H) 8,07 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,31 - 8,56 (m, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 8,85 - 9,06 (m, 2 H) 10,08 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 425,2$ .

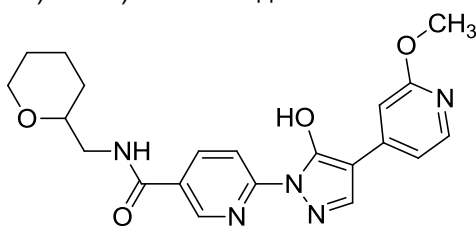
[0427] Приклад 47. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((1-(метоксиметил)циклопентил)метил)нікотинамід



[0428]

[0429] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (1-(метоксиметил)циклопентил)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,30 - 1,67 (m, 8 H) 3,19 (s, 2 H) 3,24 - 3,37 (m, 5 H) 3,92 (s, 3 H) 7,41 - 7,66 (m, 2 H) 8,09 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,35 - 8,56 (m, 3 H) 8,69 (s, 1 H) 8,82 - 8,94 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 438,2$ .

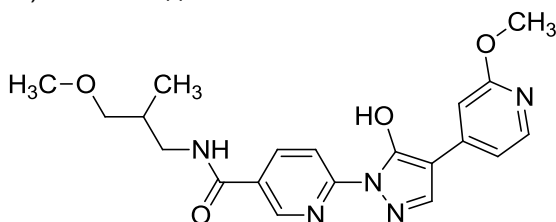
[0430] Приклад 48. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)нікотинамід



[0431]

[0432] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (тетрагідро-2H-піран-2-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 - 1,28 (m, 1 H) 1,37 - 1,54 (m, 3 H) 1,64 (d,  $J=12,88$  Гц, 1 H) 1,72 - 1,86 (m, 1 H) 3,20 - 3,51 (m, 4 H) 3,81 - 4,02 (m, 4 H) 7,57 (s, 1 H) 7,64 (dd,  $J=5,94$ , 0,88 Гц, 1 H) 8,11 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,47 (s, 2 H) 8,73 (s, 1 H) 8,82 (t,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,92 (t,  $J=1,52$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 410,2$ .

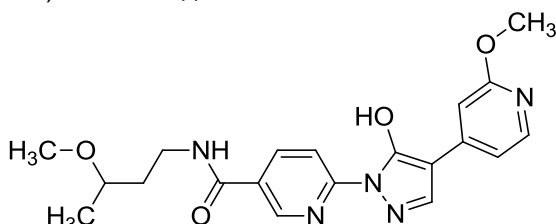
[0433] Приклад 49. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метокси-2-метилпропіл)нікотинамід



[0434]

[0435] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-метокси-2-метилпропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,91 (d,  $J=6,82$  Гц, 3 H) 1,94 - 2,08 (m, 1 H) 3,08 - 3,36 (m, 7 H) 3,92 (s, 3 H) 7,53 (s, 1 H) 7,60 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,09 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,36 - 8,52 (m, 2 H) 8,61 - 8,74 (m, 2 H) 8,86 - 8,93 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 398,2$ .

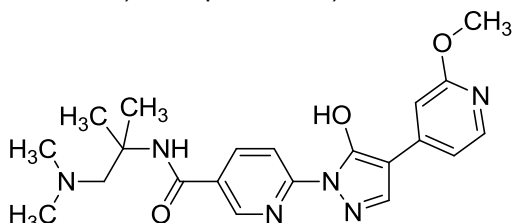
[0436] Приклад 50. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксибутил)нікотинамід



[0437]

[0438] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням 3-метоксибутан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 (d,  $J=6,06$  Гц, 3 H) 1,55 - 1,80 (m, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,30 - 3,43 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 7,42 - 7,65 (m, 2 H) 8,09 (d,  $J=5,81$  Гц, 1 H) 8,35 - 8,53 (m, 2 H) 8,58 - 8,76 (m, 2 H) 8,85 - 8,94 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 398,2$ .

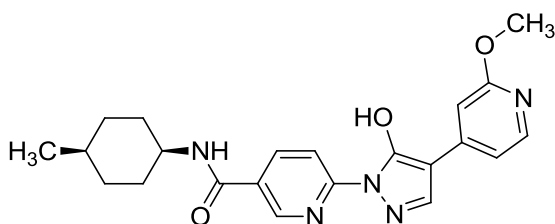
[0439] Приклад 51. N-(1-(диметиламіно)-2-метилпропан-2-іл)-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0440]

[0441] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням N1,N1,2-триметилпропан-1,2-діаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,47 (s, 6 H) 2,86 (s, 6 H) 3,65 (br. s., 2 H) 3,89 (s, 3 H) 7,40 - 7,63 (m, 2 H) 8,07 (d,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,32 - 8,52 (m, 3 H) 8,66 (s, 1 H) 8,84 - 8,95 (m, 1 H) 9,24 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+ 411,2$ .

[0442] Приклад 52. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,4s)-4-метилциклогексил)нікотинамід

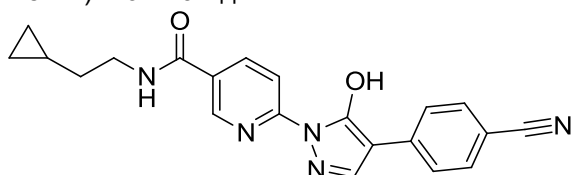


[0443]

[0444] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 1, з використанням (1s,4s)-4-метилциклогексанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 (d, J=6,57 Гц, 3 H) 0,94 - 1,10 (m, 2 H) 1,36 (qd, J=12,51, 3,16 Гц, 3 H) 1,71 (d, J=11,87 Гц, 2 H) 1,78 - 1,95 (m, 2 H) 3,74 (dtd, J=11,68, 7,74, 7,74, 3,92 Гц, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 7,45 - 7,65 (m, 2 H) 8,09 (d, J=5,81 Гц, 1 H) 8,35 - 8,54 (m, 3 H) 8,68 (s, 1 H) 8,88 (t, J=1,52 Гц, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 408,2.

5

[0445] Приклад 53. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-циклопропілетил)нікотинамід

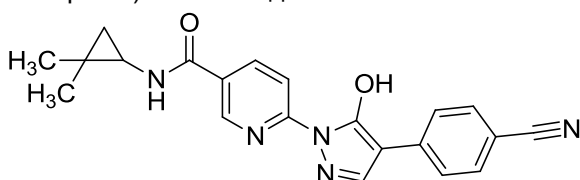


[0446]

[0447] Поєднували НОВТ (66,2 мг, 0,490 ммоль) та EDCI (94 мг, 0,490 ммоль), розчин 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти (100 мг, 0,327 ммоль, в DMF (1 мл)) та основу Хюніга (169 мг, 1,306 ммоль) в DMF (1 мл). Потім додавали 2-циклопропілетанамін (41,7 мг, 0,490 ммоль) та реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 14 год. Реакційну суміш розводили MeOH (2 мл) та водою (3 мл) та підкисляли до pH=4 з використанням 1 N HCl з одержанням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрації та перекристалізували з MeOH з одержанням титульної сполуки у вигляді твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,01 - 0,14 (m, 2 H) 0,35 - 0,49 (m, 2 H) 0,68 - 0,81 (m, 1 H) 1,46 (q, J=7,07 Гц, 2 H) 3,27 - 3,43 (m, 2 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,14 (d, J=6,32 Гц, 2 H) 8,34 - 8,79 (m, 4 H) 8,85 - 8,97 (m, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 374,2.

15

[0448] Приклад 54. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2,2-диметилциклопропіл)нікотинамід

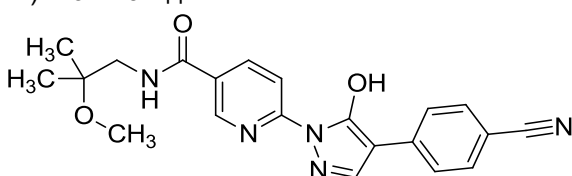


[0449]

[0450] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 53, з використанням 2,2-диметилциклопропанаміну. MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 374,1.

25

[0451] Приклад 55. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метокси-2-метилпропіл)нікотинамід

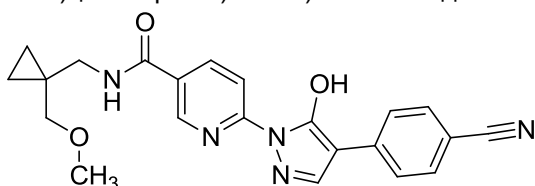


[0452]

[0453] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 53, з використанням 2-метокси-2-метилпропан-1-аміну. MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 392,1.

30

[0454] Приклад 56. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-(метоксиметил)циклопропіл)метил)нікотинамід

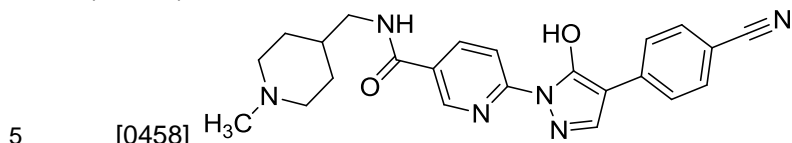


[0455]

[0456] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 53, з використанням (1-(метоксиметил)циклопропіл)метанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,20 - 0,74 (m, 4

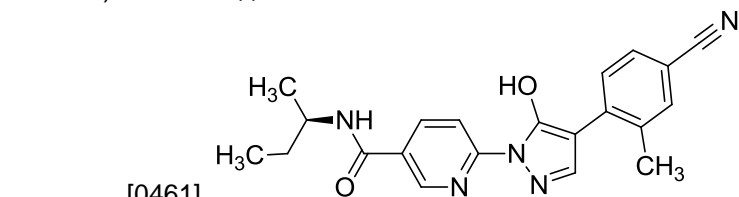
H) 3,26 (s, 2 H) 3,32 - 3,38 (m, 2 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,14 (d, J=5,31 Гц, 2 H) 8,26 - 8,85 (m, 4 H) 8,86 - 8,98 (m, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 404,1.

[0457] Приклад 57. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-метилпіперидин-4-іл)метил)нікотинамід



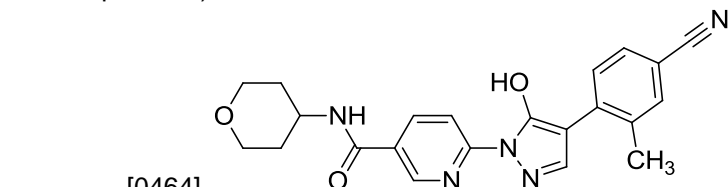
[0459] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 53, з використанням (1-метилпіперидин-4-іл)метанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,24 - 1,48 (m, 2 H) 1,75 - 1,95 (m, 3 H) 2,70 - 2,98 (m, 5 H) 3,23 (t, J=6,19 Гц, 2 H) 3,44 (d, J=11,62 Гц, 2 H) 7,80 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,32 - 8,77 (m, 3 H) 8,81 (t, J=5,43 Гц, 1 H) 8,88 - 8,97 (m, 1 H) 9,20 (br. s., 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 417,2.

[0460] Приклад 58. (R)-N-(втор-бутил)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



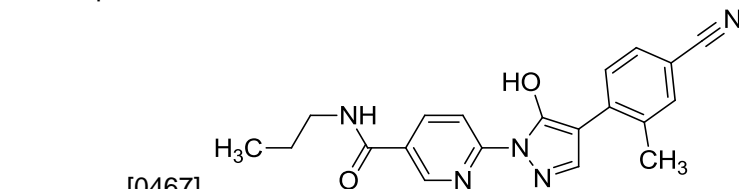
[0462] Поєднували (R)-бутан-2-амін (22,8 мг, 0,312 ммоль) та розчин, що складається з 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти (50 мг, 0,156 ммоль), НОВТ гідрату (35,9 мг, 0,234 ммоль), EDCI (44,9 мг, 0,234 ммоль) та основу Хюніга (0,103 мл, 0,624 ммоль) в DMA (1 мл) та перемішували при 50°C протягом 4 год. Реакційну суміш потім очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,90 (t, J=7,45 Гц, 3 H) 1,17 (d, J=6,57 Гц, 3 H) 1,44 - 1,63 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 3,95 (dt, J=14,02, 7,14 Гц, 1 H) 7,57 - 7,90 (m, 3 H) 7,92 - 8,73 (m, 4 H) 8,82 - 8,97 (m, 1 H) 13,20 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 376.

[0463] Приклад 59. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід



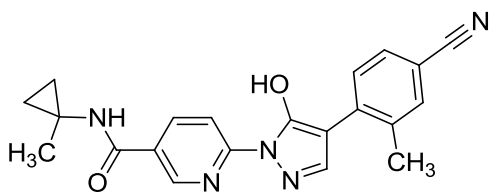
[0465] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням тетрагідро-2H-піран-4-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 (qd, J=11,96, 4,29 Гц, 2 H) 1,80 (dd, J=12,51, 2,40 Гц, 2 H) 2,38 - 2,48 (m, 3 H) 3,41 (td, J=11,62, 1,77 Гц, 2 H) 3,90 (dt, J=9,85, 2,02 Гц, 2 H) 3,98 - 4,10 (m, 1 H) 7,56 - 7,88 (m, 3 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,35 - 8,71 (m, 3 H) 8,82 - 9,02 (m, 1 H) 13,18 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 404,2.

[0466] Приклад 60. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-пропілнікотинамід



[0468] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням пропан-1-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,92 (t, J=7,33 Гц, 3 H) 1,57 (sxt, J=7,33 Гц, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 3,19 - 3,33 (m, 2 H) 7,55 - 7,89 (m, 3 H) 7,93 - 8,80 (m, 4 H) 8,81 - 9,09 (m, 1 H) 13,20 (br. s., 1 H) MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 362,2.

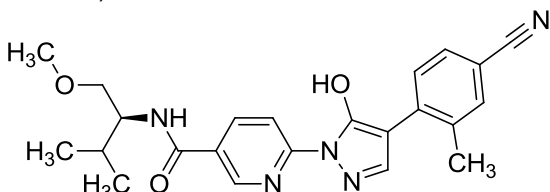
[0469] Приклад 61. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл)нікотинамід



[0470]

[0471] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням 1-метилциклопропанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,53 - 0,62 (m, 2 H) 0,66 - 0,75 (m, 2 H) 1,33 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 7,53 - 7,79 (m, 3 H) 8,03 - 8,20 (m, 1 H) 8,32 (d,  $J=7,33$  Гц, 2 H) 8,69 - 9,00 (m, 2 H) 13,13 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  374,2.

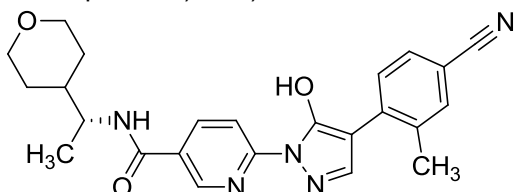
[0472] Приклад 62. (S)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метокси-3-метилбутан-2-іл)нікотинамід



[0473]

[0474] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням (S)-1-метокси-3-метилбутан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,85 - 1,01 (m, 6 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H) 2,38 - 2,48 (m, 3 H) 3,21 - 3,31 (m, 3 H) 3,40 - 3,52 (m, 2 H) 3,93 - 4,07 (m, 1 H) 7,60 - 7,87 (m, 3 H) 7,99 - 8,72 (m, 4 H) 8,83 - 9,03 (m, 1 H) 13,19 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420,2.

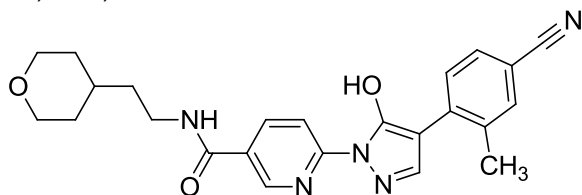
[0475] Приклад 63. (R)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)нікотинамід



[0476]

[0477] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням (R)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,08 - 1,14 (m, 1 H) 1,14 - 1,23 (m, 2 H) 1,40 - 1,46 (m, 2 H) 1,56 (d,  $J=12,88$  Гц, 2 H) 2,31 - 2,40 (m, 3 H) 3,14 - 3,33 (m, 4 H) 3,77 (dd,  $J=11,12$ , 3,28 Гц, 2 H) 7,55 - 7,79 (m, 3 H) 7,99 - 8,72 (m, 4 H) 8,80 - 8,90 (m, 1 H) 13,14 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,2.

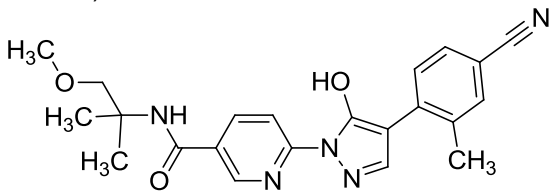
[0478] Приклад 64. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)нікотинамід



[0479]

[0480] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням 2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,08 - 1,14 (m, 1 H) 1,14 - 1,23 (m, 2 H) 1,40 - 1,46 (m, 2 H) 1,56 (d,  $J=12,88$  Гц, 2 H) 2,31 - 2,40 (m, 3 H) 3,14 - 3,33 (m, 4 H) 3,77 (dd,  $J=11,12$ , 3,28 Гц, 2 H) 7,55 - 7,79 (m, 3 H) 7,99 - 8,72 (m, 4 H) 8,80 - 8,90 (m, 1 H) 13,14 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,2.

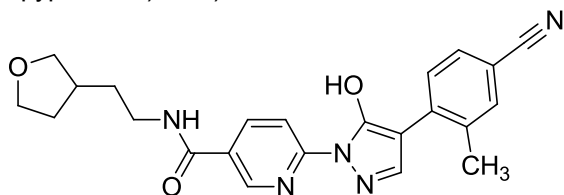
[0481] Приклад 65. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)нікотинамід



[0482]

[0483] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням 1-метокси-2-метилпропан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,36 (s, 6 H) 2,44 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,55 (s, 2 H) 7,62 - 7,81 (m, 3 H) 7,89 - 8,52 (m, 4 H) 8,83 - 8,89 (m, 1 H) 13,22 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,2.

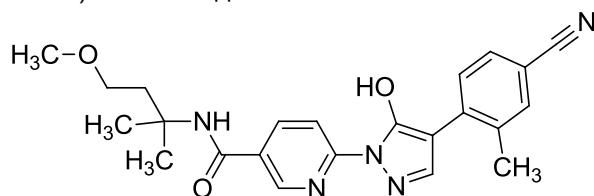
5 [0484] Приклад 66. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідрофуран-3-іл)етил)нікотинамід



[0485]

10 [0486] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням 2-(тетрагідрофуран-3-іл)етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,41 (dq,  $J=11,94$ , 7,81 Гц, 1 H) 1,49 - 1,59 (m, 2 H) 1,97 (dtd,  $J=12,06$ , 7,48, 7,48, 4,80 Гц, 1 H) 2,13 (dt,  $J=14,72$ , 7,42 Гц, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 3,15 - 3,30 (m, 3 H) 3,56 (q,  $J=7,58$  Гц, 1 H) 3,66 (td,  $J=8,21$ , 4,80 Гц, 1 H) 3,76 (dd,  $J=7,83$ , 7,33 Гц, 1 H) 7,55 - 7,80 (m, 3 H) 7,92 - 8,58 (m, 3 H) 8,67 (br. s., 1 H) 8,80 - 8,89 (m, 1 H) 13,14 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  418,2.

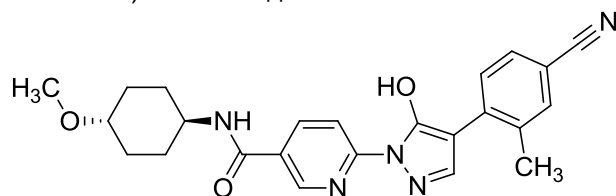
15 [0487] Приклад 67. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4-метокси-2-метилбутан-2-іл)нікотинамід



[0488]

[0489] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням 4-метокси-2-метилбутан-2-аміну на місці. MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420,2.

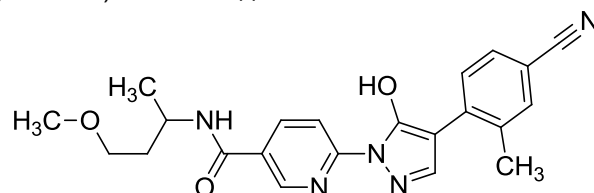
20 [0490] Приклад 68. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)нікотинамід



[0491]

25 [0492] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням (1r,4r)-4-метоксициклогексанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,08 - 1,22 (m, 2 H) 1,25 - 1,41 (m, 2 H) 1,76 - 1,89 (m, 2 H) 1,97 (d,  $J=10,36$  Гц, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,99 - 3,12 (m, 1 H) 3,13 - 3,22 (m, 3 H) 3,72 (dtd,  $J=11,27$ , 7,44, 7,44, 3,92 Гц, 1 H) 7,54 - 7,76 (m, 3 H) 7,85 - 8,61 (m, 4 H) 8,83 (d,  $J=1,26$  Гц, 1 H) 13,12 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,2

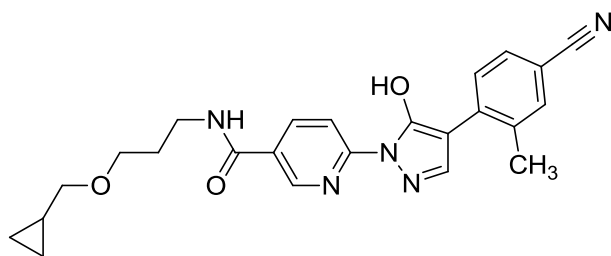
[0493] Приклад 69. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутан-2-іл)нікотинамід



[0494]

30 [0495] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням 4-метоксибутан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 (d,  $J=6,82$  Гц, 3 H) 1,58 - 1,80 (m, 2 H) 2,31 - 2,40 (m, 3 H) 3,10 - 3,20 (m, 3 H) 3,31 (t,  $J=6,44$  Гц, 2 H) 3,97 - 4,13 (m, 1 H) 7,52 - 7,78 (m, 3 H) 7,88 - 8,68 (m, 4 H) 8,78 - 8,88 (m, 1 H) 13,13 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,2.

35 [0496] Приклад 70. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(циклопропілметокси)пропіл)нікотинамід

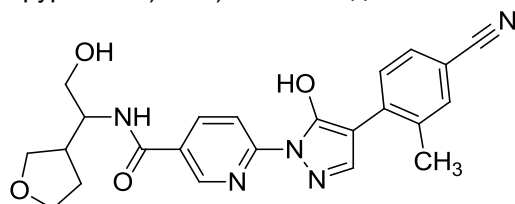


[0497]

[0498]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням 3-(циклопропілметокси)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm -0,07 - 0,05 (m, 2 H) 0,24 - 0,35 (m, 2 H) 0,75 - 0,90 (m, 1 H) 1,63 (quin,  $J=6,63$  Гц, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 3,07 (d,  $J=6,82$  Гц, 2 H) 3,16 - 3,25 (m, 2 H) 3,30 (t,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 7,46 - 7,70 (m, 3 H) 7,81 - 8,64 (m, 4 H) 8,72 - 8,81 (m, 1 H) 13,04 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,2.

[0499] Приклад 71. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-гідрокси-1-(тетрагідрофуран-3-іл)етил)нікотинамід

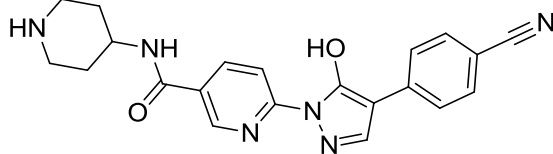


[0500]

[0501]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 58, з використанням 2-аміно-2-(тетрагідрофуран-3-іл)етанолу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,50 - 1,66 (m, 1 H) 1,81 - 1,97 (m, 1 H) 2,34 - 2,39 (m, 3 H) 3,32 - 3,77 (m, 7 H) 3,86 - 3,96 (m, 1 H) 4,71 (br. s., 1 H) 7,52 - 7,82 (m, 3 H) 7,93 - 8,64 (m, 4 H) 8,86 (ddd,  $J=5,81, 2,15, 0,88$  Гц, 1 H) 13,16 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  434,1.

[0502] Приклад 72. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(піперидин-4-іл)нікотинамід

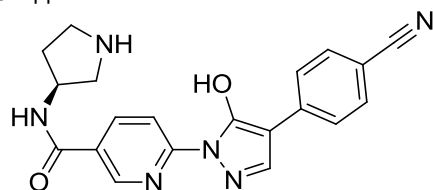


[0503]

[0504]

Поеднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинінову кислоту (50 мг, 0,163 ммоль), EDC (46,9 мг, 0,245 ммоль) та НОВТ (37,5 мг, 0,245 ммоль) та DMA (1 мл), та обробляли основою Хюніга (0,114 мл, 0,653 ммоль) та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин, потім додавали до 4-аміно-1-вос-піперидину (38,5 мг, 0,327 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім розводили до загального об'єму приблизно 1,5 мл метанолом та очищали за допомогою препаративної HPLC. Фракції, що містять продукт, збирали та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який обробляли TFA (2 мл) в DCM (2 мл). Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом ночі реакційну суміш концентрували in vacuo та висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (39,3 мг, 62%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,65 - 1,82 (m, 2 H) 1,93 - 2,08 (m, 2 H) 2,94 - 3,16 (m, 2 H) 3,35 (d,  $J=12,63$  Гц, 2 H) 3,99 - 4,19 (m, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,15 (d,  $J=7,33$  Гц, 2 H) 8,29 - 8,78 (m, 6 H) 8,87 - 8,99 (m, 1 H) 13,59 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  389,2.

[0505] Приклад 73. (S)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(піролідин-3-іл)нікотинамід



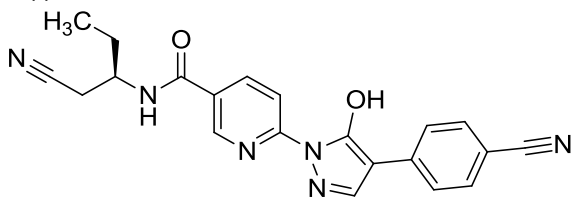
[0506]

[0507]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 72, з використанням (S)-трет-бутил-3-амінопіролідин-1-карбоксилату.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,93 - 2,12

(m, 1 H) 2,16 - 2,30 (m, 1 H) 3,11 - 3,53 (m, 4 H) 4,53 (dq, J=11,94, 6,04 Гц, 1 H) 7,80 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,15 (br. s., 2 H) 8,27 - 9,07 (m, 7 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 375,2.

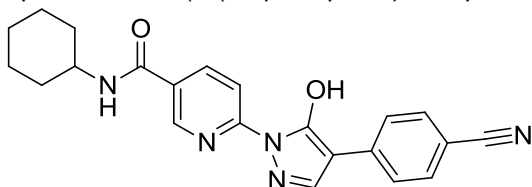
[0508] Приклад 74. (R)-N-(1-ціанобутан-2-іл)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



5 [0509]

[0510] Поєднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (29 мг, 0,095 ммоль), EDCI (27,2 мг, 0,142 ммоль), НОВТ (19,2 мг, 0,142 ммоль) в DMF(1 мл) та додавали N,N-діізопропілетиламін (66,0 мкл, 0,379 ммоль). Потім додавали (R)-3-амінопентаннітрил (13,9 мг, 0,142 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (SunFire™ C18, 5 мкм, ID 30 мм x 75 мм) з використанням градієнта 40-65% ACN (з 0,035% TFA) у воді (з 0,05% TFA) з одержанням титильної сполуки (16,2 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,93 (t, J=7,33 Гц, 3 H) 1,67 (quin, J=7,20 Гц, 2 H) 2,70 - 2,95 (m, 2 H) 4,05 - 4,22 (m, 1 H) 7,80 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,15 (br. s., 2 H) 8,41 - 8,86 (m, 4 H) 8,94 (s, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 387,2.

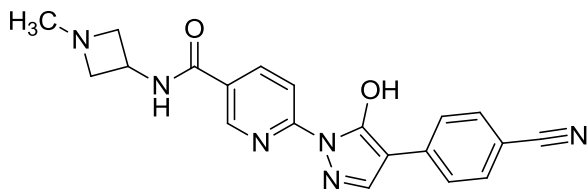
[0511] Приклад 75. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-циклогексилнікотинамід



[0512]

[0513] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням циклогексанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 - 1,23 (m, 1 H) 1,33 (t, J=9,60 Гц, 4 H) 1,52 - 1,66 (m, 1 H) 1,76 (br. s., 2 H) 1,86 (br. s., 2 H) 3,66 - 3,92 (m, 1 H) 7,79 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,14 (d, J=5,30 Гц, 2 H) 8,45 (d, J=8,34 Гц, 3 H) 8,53 - 8,76 (m, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 13,19 - 13,98 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 388,2.

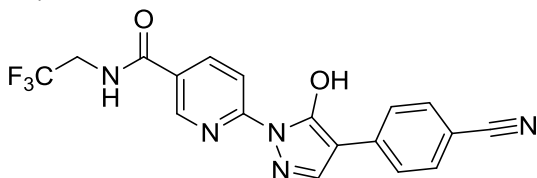
[0514] Приклад 76. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метилазетидин-3-іл)нікотинамід



[0515]

[0516] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 1-метилазетидин-3-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,92 (s, 3 H) 3,98 - 4,27 (m, 4 H) 4,36 - 4,58 (m, 2 H) 4,67 - 4,95 (m, 1 H) 7,80 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,03 - 8,29 (m, 2 H) 8,32 - 8,83 (m, 3 H) 8,87 - 9,02 (m, 1 H) 9,17 - 9,41 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 375,2.

[0517] Приклад 77. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2,2,2-трифторетил)нікотинамід

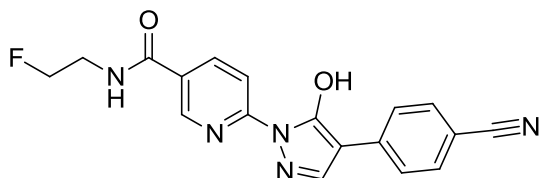


[0518]

[0519] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 2,2,2-трифторетанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,06 - 4,25 (m, 2 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,15 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,41 - 8,59 (m, 2 H) 9,35 (t, J=6,32 Гц, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 388,0.

[0520] Приклад 78. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-фторетил)нікотинамід



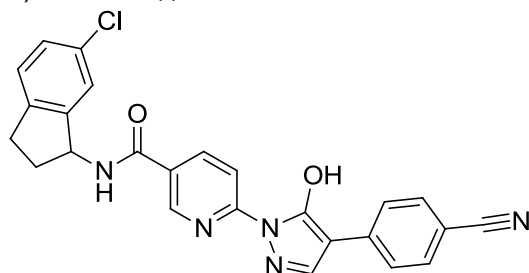


[0521]

[0522] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 2-фторетанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,58 (q,  $J=5,05$  Гц, 1 H) 3,62 - 3,69 (m, 1 H) 4,52 (t,  $J=5,05$  Гц, 1 H) 4,64 (t,  $J=4,93$  Гц, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,15 (d,  $J=8,08$  Гц, 2 H) 8,39 - 8,56 (m, 2 H) 8,67 (br. s., 1 H) 8,89 - 9,02 (m, 2 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  352,1.

5

[0523] Приклад 79. N-(6-Хлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід

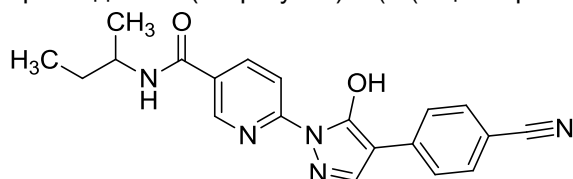


[0524]

[0525] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-хлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,92 - 2,13 (m, 1 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 2,94 - 3,08 (m, 1 H) 5,57 (q,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,18 - 7,45 (m, 3 H) 7,79 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,02 - 8,27 (m, 2 H) 8,35 - 8,58 (m, 2 H) 8,66 (br. s., 1 H) 8,87 - 9,01 (m, 1 H) 9,06 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 13,56 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  456,1.

10

[0526] Приклад 80. N-(втор-бутил)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



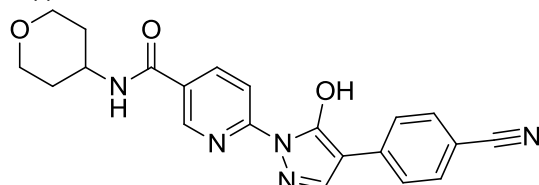
15

[0527]

[0528] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням бутан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,89 (t,  $J=7,45$  Гц, 3 H) 1,17 (d,  $J=6,57$  Гц, 3 H) 1,44 - 1,63 (m, 2 H) 3,95 (dt,  $J=13,96$ , 7,04 Гц, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,33 - 8,55 (m, 3 H) 8,66 (br. s., 1 H) 8,85 - 8,98 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  362,1.

20

[0529] Приклад 81. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)нікотинамід

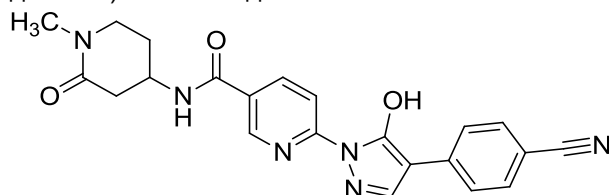


[0530]

[0531] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням тетрагідро-2H-піран-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,50 - 1,68 (m, 2 H) 1,80 (dd,  $J=12,63$ , 2,27 Гц, 2 H) 3,40 - 3,47 (m, 2 H) 3,84 - 3,96 (m, 2 H) 3,97 - 4,12 (m, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,09 - 8,19 (m, 2 H) 8,33 - 8,48 (m, 2 H) 8,52 - 8,60 (m, 1 H) 8,64 (br. s., 1 H) 8,85 - 8,97 (m, 1 H) 13,31 - 13,80 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,1.

25

[0532] Приклад 82. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метил-2-оксопіперидин-4-іл)нікотинамід



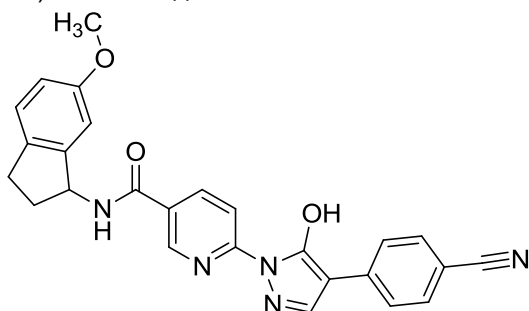
30

[0533]

[0534] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 4-аміно-1-метилпіперидин-2-она.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,76 - 1,94 (m, 1 H) 1,96 -

2,12 (m, 1 H) 2,33 (dd, J=17,05, 8,97 Гц, 1 H) 2,53 - 2,63 (m, 1 H) 2,83 (s, 3 H) 3,31 - 3,35 (m, 2 H) 4,25 (td, J=6,38, 3,41 Гц, 1 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,15 (br. s., 2 H) 8,43 (d, J=7,07 Гц, 2 H) 8,70 (d, J=6,57 Гц, 2 H) 8,91 (s, 1 H) 13,19 - 13,81 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 456,1.

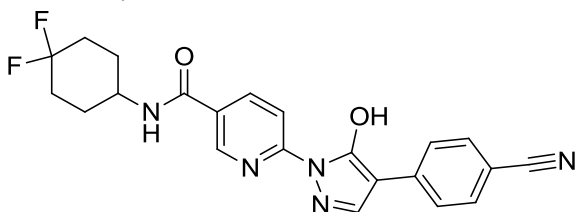
[0535] Приклад 83. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(6-метокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)нікотинамід



[0536]

[0537] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-метокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,99 (dd, J=12,63, 8,34 Гц, 1 H) 2,44-2,55 (m, 2H) 2,73 - 2,85 (m, 1 H) 2,92 (dd, J=8,72, 2,91 Гц, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 5,55 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 6,69 - 6,92 (m, 2 H) 7,19 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,15 (d, J=7,83 Гц, 2 H) 8,34 - 8,81 (m, 3 H) 8,87 - 9,12 (m, 2 H) 13,24 - 13,87 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 452,1.

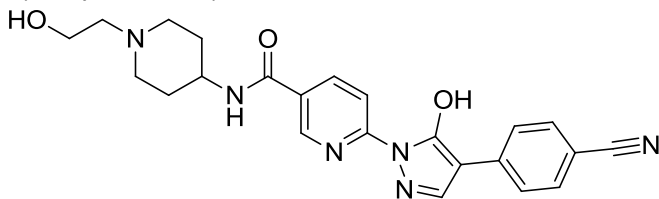
[0538] Приклад 84. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4,4-дифторциклогексил)нікотинамід



[0539]

[0540] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 4,4-дифторциклогексанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 - 1,71 (m, 2 H) 1,85 - 1,98 (m, 3 H) 2,05 - 2,21 (m, 3 H) 3,97-4,10 (m, 1 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,33 - 8,55 (m, 3 H) 8,66 (br. s., 1 H) 8,85 - 8,98 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 424,1.

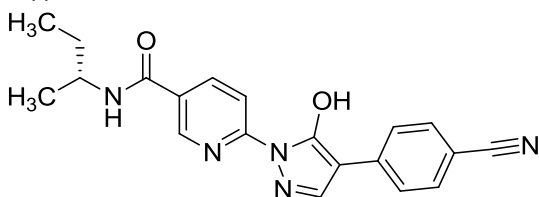
[0541] Приклад 85. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(2-гідроксіетил)піперидин-4-іл)нікотинамід



[0542]

[0543] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 2-(4-амінопіперидин-1-іл)етанолу. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,79 - 1,96 (m, 2 H) 1,98 - 2,18 (m, 2 H) 3,07 - 3,25 (m, 4 H) 3,37 (d, J=19,45 Гц, 1 H) 3,59 (d, J=11,87 Гц, 2 H) 3,76 (t, J=4,93 Гц, 2 H) 3,98 - 4,25 (m, 1 H) 7,79 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,14 (d, J=6,57 Гц, 2 H) 8,45 (d, J=6,57 Гц, 1 H) 8,52 - 8,71 (m, 1 H) 8,75 (d, J=7,07 Гц, 1 H) 8,93 (s, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 433,1.

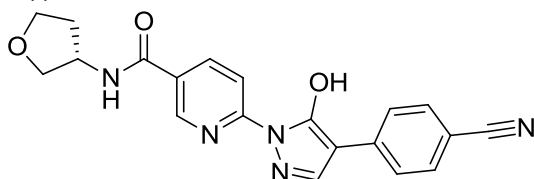
[0544] Приклад 86. (R)-N-(втор-бутил)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0545]

[0546] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням (R)-бутан-2-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 (t, J=7,45 Гц, 3 H) 1,16 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 1,42 - 1,65 (m, 2 H) 3,95 (dt, J=13,89, 7,20 Гц, 1 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,14 (d, J=5,81 Гц, 2 H) 8,41 (dd, J=13,89, 7,58 Гц, 3 H) 8,65 (br. s., 1 H) 8,91 (s, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 362,1.

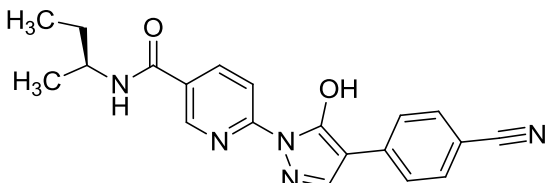
[0547] Приклад 86. (S)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)нікотинамід



[0548]

5 [0549] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням (S)-тетрагідрофуран-3-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,83 - 2,01 (m, 1 H) 2,18 (s, 1 H) 3,63 (dd, J=8,97, 4,17 Гц, 1 H) 3,66 - 3,79 (m, 1 H) 3,80 - 3,95 (m, 2 H) 4,41 - 4,59 (m, 1 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,45 (br. s., 2 H) 8,55 - 8,73 (m, 1 H) 8,78 (d, J=6,32 Гц, 1 H) 8,92 (s, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  376,1.

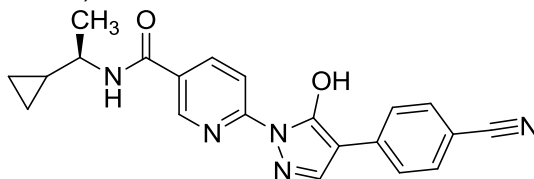
10 [0550] Приклад 87. (S)-N-(втор-бутил)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0551]

15 [0552] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням (S)-бутан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,90 (t, J=7,45 Гц, 3 H) 1,17 (d, J=6,57 Гц, 3 H) 1,40 - 1,68 (m, 2 H) 3,95 (dt, J=13,89, 7,20 Гц, 1 H) 7,79 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 7,99 - 8,25 (m, 2 H) 8,29 - 8,55 (m, 3 H) 8,64 (br. s., 1 H) 8,91 (s, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  362,1.

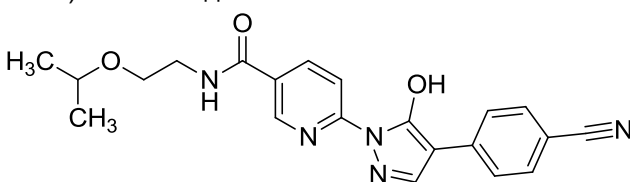
[0553] Приклад 88. (R)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-циклопропілетил)нікотинамід



[0554]

20 [0555] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням (R)-1-циклопропілетанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,17 - 0,27 (m, 1 H) 0,28 - 0,36 (m, 1 H) 0,36 - 0,44 (m, 1 H) 0,44 - 0,53 (m, 1 H) 0,93 - 1,08 (m, 1 H) 1,25 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 3,42 - 3,61 (m, 1 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,13 (br. s., 2 H) 8,44 (d, J=6,82 Гц, 2 H) 8,54 - 8,78 (m, 2 H) 8,91 (s, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  374,1.

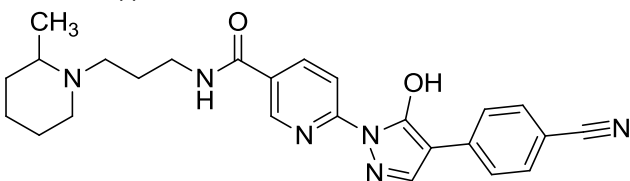
25 [0556] Приклад 89. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-ізопропоксіетил)нікотинамід



[0557]

30 [0558] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-ізопропоксіетанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,10 (d, J=6,06 Гц, 6 H) 3,42 (q, J=5,81 Гц, 2 H) 3,48 - 3,55 (m, 2 H) 3,55 - 3,64 (m, 1 H) 7,79 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,15 (br. s., 2 H) 8,42 (d, J=7,58 Гц, 1 H) 8,68 (br. s., 1 H) 8,77 (t, J=5,05 Гц, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  392,1.

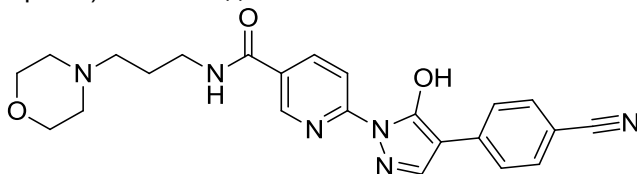
[0559] Приклад 90. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіл)нікотинамід



[0560]

[0561] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 1-(3-амінопропіл)-2-метилпіперидину у вигляді солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 - 1,33 (m, 3 H) 1,39 - 1,55 (m, 2 H) 1,56 - 1,73 (m, 2 H) 1,74 - 2,03 (m, 4 H) 2,90 - 3,34 (m, 5 H) 3,42 - 3,86 (m, 2 H) 7,80 (d,  $J=7,83$  Гц, 2 H) 8,06 - 8,29 (m, 2 H) 8,34 - 8,62 (m, 2 H) 8,68 (br. s., 1 H) 8,89 (br. s., 1 H) 8,93 (s, 1 H) 8,98 - 9,33 (m, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,3.

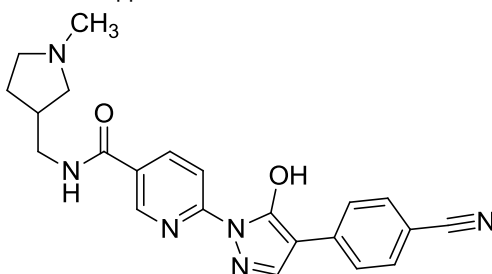
[0562] Приклад 91. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-морфолінопропіл)нікотинамід



[0563]

[0564] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням N-(3-амінопропіл)морфоліна у вигляді солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,85 - 2,02 (m, 2 H) 3,10 (br. s., 2 H) 3,15 - 3,23 (m, 2 H) 3,34 - 3,43 (m, 3 H) 3,67 (br. s., 3 H) 3,96 (br. s., 2 H) 7,80 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,15 (d,  $J=5,31$  Гц, 2 H) 8,43 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 8,47 - 8,61 (m, 1 H) 8,68 (br. s., 1 H) 8,88 (t,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,91 - 8,96 (m, 1 H) 9,47 - 10,02 (m, 1 H) 13,21 - 13,71 (m, 1 H) MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  433,2.

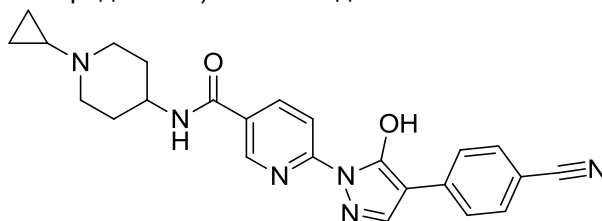
[0565] Приклад 92. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-метилпіролідін-3-іл)метил)нікотинамід



[0566]

[0567] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням (1-метилпіролідін-3-іл)метанаміну у вигляді солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,60 - 1,96 (m, 1 H) 1,98 - 2,29 (m, 1 H) 2,45-2,60 (m, 1H) 2,71 - 2,92 (m, 4 H) 2,96 - 3,25 (m, 2 H) 3,30-3,45 (m, 1H) 3,51 - 3,74 (m, 2 H) 7,80 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,15 (d,  $J=7,58$  Гц, 2 H) 8,42 (dd,  $J=8,59$ , 2,02 Гц, 1 H) 8,51 (br. s., 1 H) 8,67 (br. s., 1 H) 8,88 (br. s., 1 H) 8,90 - 8,98 (m, 1 H) 9,79 (br. s., 1 H) 13,51 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  403,2.

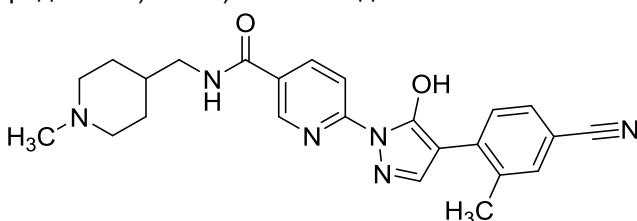
[0568] Приклад 93. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-циклопропілпиперидин-4-іл)нікотинамід



[0569]

[0570] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 1-циклопропілпиперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,84 (d,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 0,93 - 1,01 (m, 2 H) 1,76 (t,  $J=6,06$  Гц, 2 H) 2,07 - 2,20 (m, 2 H) 2,73 - 2,91 (m, 1 H) 3,25 - 3,41 (m, 2 H) 3,51 - 3,69 (m, 2 H) 4,08 (br. s., 1 H) 7,80 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,15 (br. s., 2 H) 8,45 (br. s., 1 H) 8,50 - 8,81 (m, 3 H) 8,85 - 9,17 (m, 2 H) 13,53 (br. s., 1 H) MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  429,2.

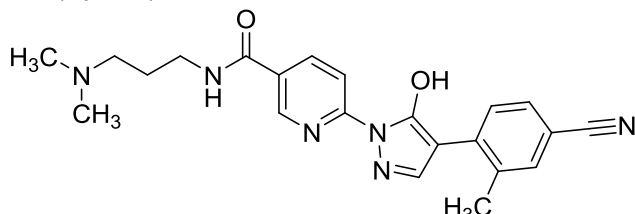
[0571] Приклад 94. 6-(4-(4-Ціано-2-Метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-метилпиперидин-4-іл)метил)нікотинамід



[0572]

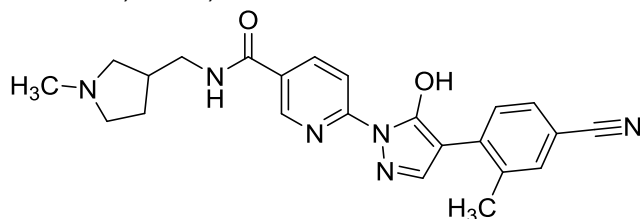
[0573] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA, одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1-метилпіперидин-4-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,22 - 1,29 (m, 1 H) 1,32 - 1,46 (m, 2 H) 1,80 (d,  $J=3,54$  Гц, 1 H) 1,91 (d,  $J=13,64$  Гц, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,71 - 2,84 (m, 3 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H) 3,23 (t,  $J=6,19$  Гц, 2 H) 3,45 (br. s., 1 H) 7,67 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,71 - 7,90 (m, 2 H) 8,22 (d,  $J=13,64$  Гц, 1 H) 8,43 (br. s., 2 H) 8,82 (br. s., 1 H) 8,93 (dd,  $J=2,02, 0,76$  Гц, 1 H) 9,28 (br. s., 1 H) 13,23 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,2.

[0574] Приклад 95. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(диметиламіно)пропіл)нікотинамід



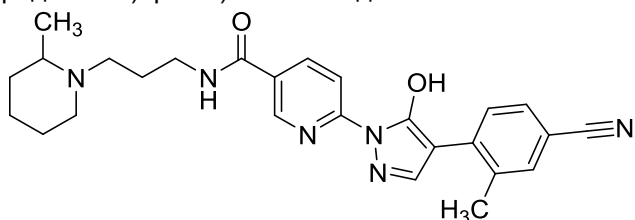
[0575] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N1,N1-диметилпропан-1,3-діаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,81 - 2,01 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,80 (d,  $J=4,04$  Гц, 6 H) 3,13 (dt,  $J=10,36, 4,93$  Гц, 2 H) 3,37 (q,  $J=6,40$  Гц, 2 H) 7,67 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,79 (br. s., 1 H) 8,22 (d,  $J=16,93$  Гц, 1 H) 8,43 (br. s., 1 H) 8,86 (br. s., 1 H) 8,93 (dd,  $J=2,15, 0,88$  Гц, 1 H) 9,38 (br. s., 1 H) 13,25 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  405,2.

[0577] Приклад 96. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-метилпіролідин-3-іл)метил)нікотинамід



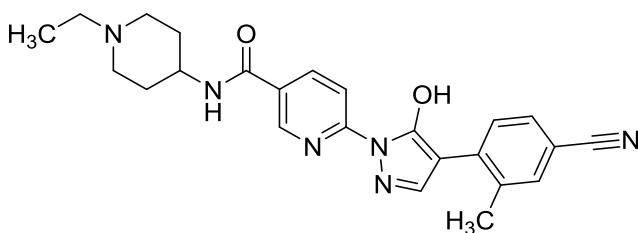
[0578] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1-метилпіролідин-3-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,61 - 1,97 (m, 1 H) 1,98 - 2,29 (m, 1 H) 2,40 - 2,47 (m, 3 H) 2,54 - 2,65 (m, 1 H) 2,73 - 2,91 (m, 4 H) 2,97 - 3,25 (m, 1 H) 3,40 (dt,  $J=18,51, 6,28$  Гц, 2 H) 3,50 - 3,78 (m, 2 H) 7,67 (d,  $J=7,33$  Гц, 1 H) 7,70 - 7,89 (m, 2 H) 8,12 - 8,32 (m, 1 H) 8,33 - 8,74 (m, 2 H) 8,77 - 8,98 (m, 2 H) 9,66 - 9,94 (m, 1 H) 12,62 - 13,68 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  417,2.

[0580] Приклад 97. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіл)нікотинамід



[0581] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-(2-метилпиперидин-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,20 - 1,32 (m, 3 H) 1,38 - 1,55 (m, 2 H) 1,56 - 1,74 (m, 2 H) 1,74 - 2,06 (m, 4 H) 2,40 - 2,47 (m, 3 H) 2,91 - 3,16 (m, 2 H) 3,16 - 3,34 (m, 2 H) 3,35 - 3,69 (m, 3 H) 7,63 - 7,70 (m, 1 H) 7,72 - 7,86 (m, 2 H) 8,20 (br. s., 1 H) 8,42 (d,  $J=7,33$  Гц, 2 H) 8,85 - 9,00 (m, 2 H) 9,03 - 9,38 (m, 1 H) 12,63 - 13,81 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  459,2.

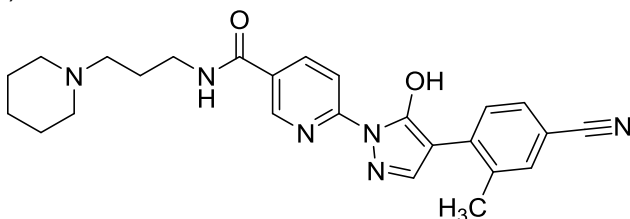
[0583] Приклад 98. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-етилпіперидин-4-іл)нікотинамід



[0584]

[0585] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-етилпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 - 1,31 (m, 3 H) 1,71 - 1,88 (m, 2 H) 1,91 - 2,20 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 3,01 - 3,18 (m, 3 H) 3,23 - 3,43 (m, 1 H) 3,55 (d,  $J=12,13$  Гц, 2 H) 3,99 - 4,28 (m, 1 H) 7,67 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,70 - 7,86 (m, 2 H) 8,07 - 8,31 (m, 1 H) 8,32 - 8,64 (m, 2 H) 8,73 (d,  $J=6,32$  Гц, 1 H) 8,84 - 8,99 (m, 1 H) 9,24 (br. s., 1 H) 12,78 - 13,45 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,2.

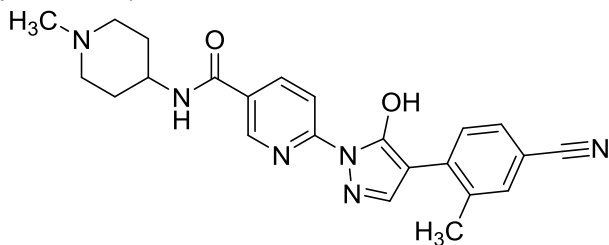
[0586] Приклад 99. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)нікотинамід



[0587]

[0588] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-(піперидин-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,20 - 1,47 (m, 1 H) 1,52 - 1,75 (m, 3 H) 1,82 (d,  $J=14,40$  Гц, 2 H) 1,88 - 2,02 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,78 - 2,98 (m, 2 H) 3,11 (dt,  $J=10,55$ , 4,96 Гц, 2 H) 3,37 (q,  $J=6,48$  Гц, 2 H) 3,46 (d,  $J=11,87$  Гц, 2 H) 7,67 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,20 (br. s., 1 H) 8,42 (d,  $J=7,58$  Гц, 1 H) 8,53 (br. s., 1 H) 8,89 (t,  $J=5,18$  Гц, 1 H) 8,91 - 8,98 (m, 1 H) 9,13 (br. s., 1 H) 13,25 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,2.

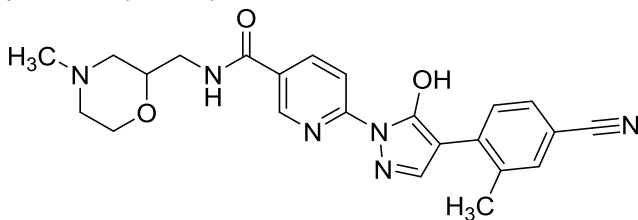
[0589] Приклад 100. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)нікотинамід



[0590]

[0591] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-метилпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,71 - 1,85 (m, 2 H) 1,92 - 2,14 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 3 H) 2,70 - 2,89 (m, 3 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,24 - 3,40 (m, 1 H) 3,49 (d,  $J=11,87$  Гц, 1 H) 3,98 - 4,24 (m, 1 H) 7,67 (d,  $J=7,58$  Гц, 1 H) 7,71 - 7,87 (m, 2 H) 8,21 (d,  $J=12,13$  Гц, 1 H) 8,35 - 8,59 (m, 2 H) 8,72 (d,  $J=6,32$  Гц, 1 H) 8,88 - 8,98 (m, 1 H) 9,46 (br. s., 1 H) 12,72 - 13,42 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  417,2.

[0592] Приклад 101. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((4-метилморфолін-2-іл)метил)нікотинамід

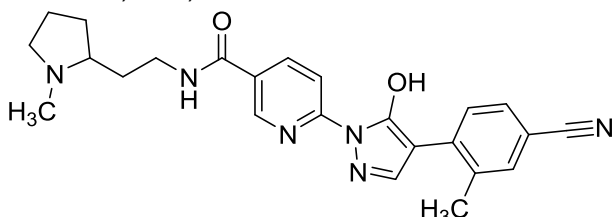


[0593]

[0594] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (4-метилморфолін-2-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,44 (s, 3 H) 2,78 -

2,94 (m, 4 H) 2,98 - 3,15 (m, 1 H) 3,31 - 3,58 (m, 4 H) 3,68 (t, J=11,75 Гц, 1 H) 3,78 - 3,95 (m, 1 H) 4,08 (dd, J=12,88, 3,03 Гц, 1 H) 7,67 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,21 (d, J=6,32 Гц, 1 H) 8,44 (d, J=7,07 Гц, 2 H) 8,85 - 9,06 (m, 2 H) 9,93 (br. s., 1 H) 12,57 - 13,73 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  433,2.

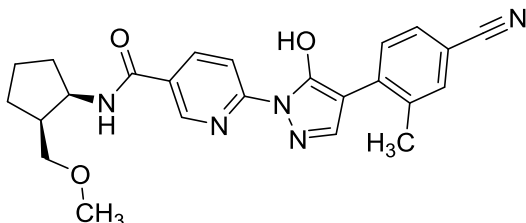
- 5 [0595] Приклад 102. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(1-метилпіролідин-2-іл)етил)нікотинамід



[0596]

- 10 [0597] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-(1-метилпіролідин-2-іл)етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,60 - 1,83 (m, 2 H) 1,83 - 2,08 (m, 2 H) 2,18 (dd, J=12,88, 4,29 Гц, 1 H) 2,27 - 2,41 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,84 (d, J=3,54 Гц, 3 H) 3,08 (br. s., 1 H) 3,29 (br. s., 1 H) 3,40 (q, J=6,57 Гц, 2 H) 3,58 (d, J=4,29 Гц, 1 H) 7,67 (d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,70 - 7,89 (m, 2 H) 8,20 (br. s., 1 H) 8,42 (br. s., 1 H) 8,50 - 8,71 (m, 1 H) 8,84 (br. s., 1 H) 8,89 - 8,95 (m, 1 H) 9,53 (br. s., 1 H) 12,81 - 13,56 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  431,2.

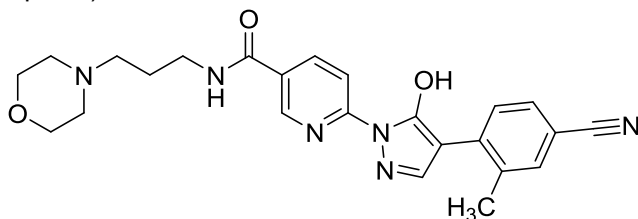
- 15 [0598] Приклад 103. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1R,2S)-2-(метоксиметил)циклопентил)нікотинамід



[0599]

- 20 [0600] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1R,2S)-2-(метоксиметил)циклопентанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,42 - 1,60 (m, 2 H) 1,60 - 1,83 (m, 3 H) 1,84 - 2,01 (m, 1 H) 2,20 - 2,37 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,20 - 3,27 (m, 1 H) 3,40 (dd, J=9,35, 6,06 Гц, 2 H) 4,43 (t, J=7,45 Гц, 1 H) 7,67 (d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,74 (br. s., 1 H) 7,81 (d, J=18,69 Гц, 1 H) 8,24 - 8,70 (m, 3 H) 8,88 (d, J=1,77 Гц, 1 H) 13,24 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  432,2.

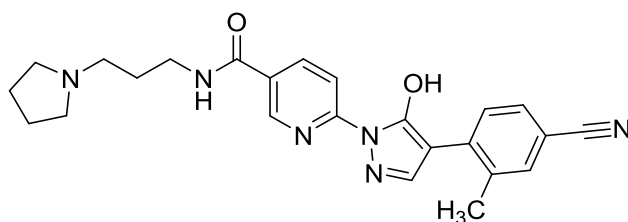
- 25 [0601] Приклад 104. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-морфолінопропіл)нікотинамід



[0602]

- 30 [0603] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та солі 3-морфолінопропан-1-аміну з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 - 1,31 (m, 2 H) 1,32 - 1,45 (m, 2 H) 1,77 - 1,91 (m, 4 H) 2,40 - 2,46 (m, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,65 - 3,82 (m, 1 H) 4,58 (br. s., 1 H) 7,65 (dd, J=7,83, 1,52 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 8,16 (br. s., 1 H) 8,25 - 8,65 (m, 3 H) 8,80 - 9,01 (m, 1 H) 12,36 - 13,83 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  447,2

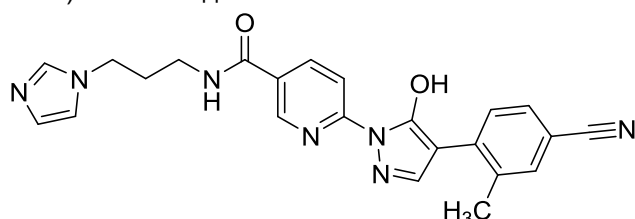
- 35 [0604] Приклад 105. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(піролідин-1-іл)пропіл)нікотинамід



[0605]

[0606] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-(піролідин-1-іл)пропан-1-аміну у вигляді солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,80 - 1,96 (m, 4 H) 1,97 - 2,08 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,91 - 3,09 (m, 2 H) 3,21 (dt,  $J=10,36, 5,43$  Гц, 2 H) 3,38 (q,  $J=6,40$  Гц, 2 H) 3,49 - 3,64 (m, 2 H) 7,67 (d,  $J=7,58$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 2 H) 8,03 - 8,33 (m, 1 H) 8,43 (br. s., 2 H) 8,85 (br. s., 1 H) 8,88 - 8,98 (m, 1 H) 9,50 (br. s., 1 H) 12,61 - 13,62 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,2

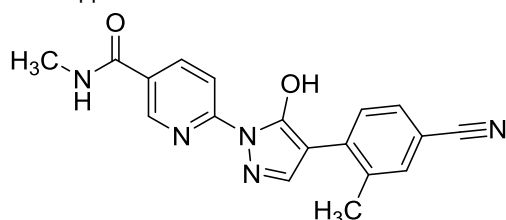
[0607] Приклад 106. N-(3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0608]

[0609] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-(1H-імідазол-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,09 - 2,17 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 3,32 (q,  $J=6,40$  Гц, 2 H) 4,28 (t,  $J=6,95$  Гц, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,83 (t,  $J=1,64$  Гц, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H) 8,35 - 8,55 (m, 2 H) 8,82 (t,  $J=5,68$  Гц, 1 H) 8,89 - 8,96 (m, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 13,26 - 14,08 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  428,2

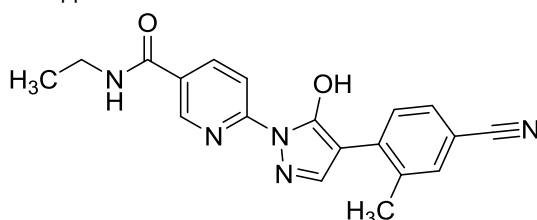
[0610] Приклад 107. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-метилнікотинамід



[0611]

[0612] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,36 (s, 3 H) 2,76 (d,  $J=4,55$  Гц, 3 H) 7,59 (dd,  $J=7,96, 1,39$  Гц, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,71 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 8,11 (br. s., 1 H) 8,33 (d,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 8,61 (d,  $J=4,55$  Гц, 1 H) 8,79 - 8,89 (m, 1 H) 12,66 - 13,53 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  334,1.

[0613] Приклад 108. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-етилнікотинамід

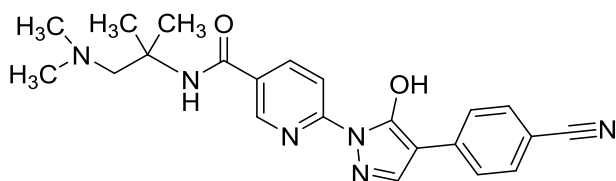


[0614]

[0615] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,09 (t,  $J=7,33$  Гц, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 3,16 - 3,37 (m, 2 H) 7,59 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,71 (br. s., 1 H) 7,99 - 8,22 (m, 1 H) 8,34 (d,  $J=7,58$  Гц, 2 H) 8,65 (t,  $J=5,05$  Гц, 1 H) 8,78 - 8,90 (m, 1 H) 12,84 - 13,41 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,1.

[0616] Приклад 109. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(диметиламіно)-2-метилпропан-2-іл)нікотинамід



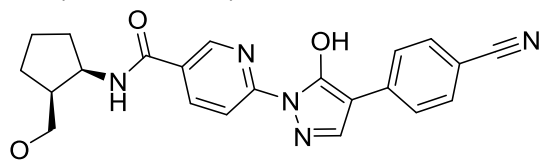


[0617]

[0618] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням N1,N1-триметилпропан-2-діаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,48 (s, 6 H) 2,86 (s, 6 H) 3,66 (s, 2 H) 7,80 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,15 (br. s., 2 H) 8,29 - 8,85 (m, 4 H) 8,85 - 9,02 (m, 1 H) 9,19 (br. s., 1 H) 13,07 - 13,83 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  405,2.

5

[0619] Приклад 110. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1R,2S)-2-(метоксиметил)циклопентил)нікотинамід



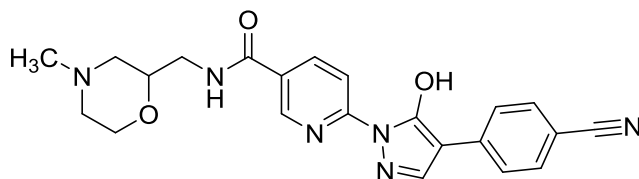
[0620]

[0621] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням (1R,2S)-2-(метоксиметил)циклопентанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,44 - 1,60 (m, 2 H) 1,61 - 1,72 (m, 1 H) 1,72 - 1,82 (m, 2 H) 1,85 - 2,00 (m, 1 H) 2,19 - 2,35 (m, 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 4 H) 3,40 (dd,  $J=9,35, 6,06$  Гц, 1 H) 4,36 - 4,51 (m, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,15 (br. s., 2 H) 8,25 - 8,47 (m, 2 H) 8,68 (br. s., 2 H) 8,88 (s, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418,2.

10

[0622] Приклад 111. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((4-метилморфолін-2-іл)метил)нікотинамід

15

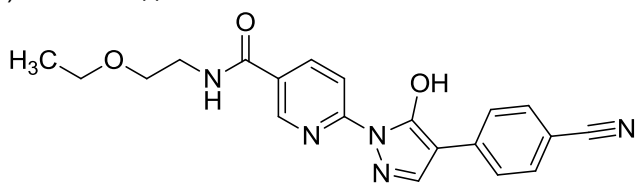


[0623]

[0624] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням (4-метилморфолін-2-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,79 - 2,94 (m, 4 H) 2,98 - 3,12 (m, 1 H) 3,32 - 3,58 (m, 4 H) 3,69 (t,  $J=11,75$  Гц, 1 H) 3,79 - 3,92 (m, 1 H) 4,07 (dd,  $J=12,88, 3,03$  Гц, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,15 (br. s., 2 H) 8,34 - 8,84 (m, 3 H) 8,84 - 9,14 (m, 2 H) 9,99 (br. s., 1 H) 13,56 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  419,1.

20

[0625] Приклад 112. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-етоксіетил)нікотинамід



[0626]

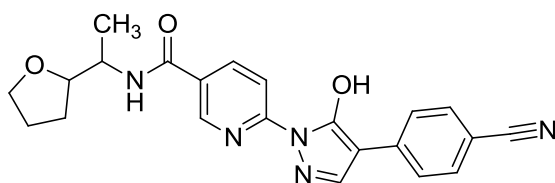
[0627] Поєднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (100 мг, 0,327 ммоль), EDCI (94,0 мг, 0,490 ммоль) та НОБТ (66,2 мг, 0,490 ммоль) в DMF (2,5 мл) та додавали N,N-діізопропілетиламін (227 мкл, 1,306 ммоль). Потім додавали 2-етоксіетанамін (43,7 мг, 0,490 ммоль) та реакційної суміші дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш потім розводили водою (3,5 мл) та підкисляли до приблизно pH = 4 з одержанням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрації, промивали водою, MeOH та діетиловим етером з одержанням титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,04 (t,  $J=6,95$  Гц, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 4 H) 3,41 - 3,48 (m, 2 H) 7,70 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,06 (d,  $J=7,07$  Гц, 2 H) 8,26 - 8,49 (m, 2 H) 8,58 (br. s., 1 H) 8,71 (t,  $J=5,18$  Гц, 1 H) 8,77 - 8,93 (m, 1 H) 12,95 - 13,90 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  378,1.

25

30

35

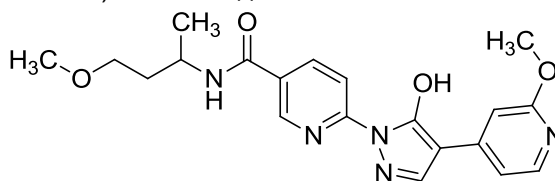
[0628] Приклад 113. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(тетрагідрофуран-2-іл)етил)нікотинамід



[0629]

[0630] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 1-(тетрагідрофуран-2-іл)етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,11 - 1,23 (m, 3 H) 1,52 - 1,73 (m, 1 H) 1,74 - 1,98 (m, 3 H) 3,66 (dd,  $J=10,61$ , 7,07 Гц, 1 H) 3,73 - 3,91 (m, 2 H) 3,96 - 4,19 (m, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,33 - 8,79 (m, 4 H) 8,91 (br. s., 1 H) 13,55 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  404,1.

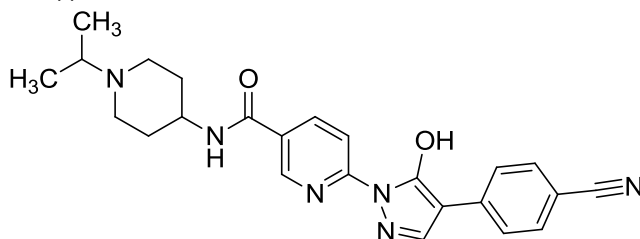
[0631] Приклад 114. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутан-2-іл)нікотинамід



[0632]

[0633] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 4-метоксибутан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,28 (d,  $J=6,32$  Гц, 3 H) 1,86 (dd,  $J=6,95$ , 5,43 Гц, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,44 - 3,57 (m, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,22 - 4,34 (m, 1 H) 7,77 (d,  $J=5,31$  Гц, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,04 (d,  $J=6,57$  Гц, 1 H) 8,44 (br. s., 3 H) 8,68 - 9,15 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  398,2.

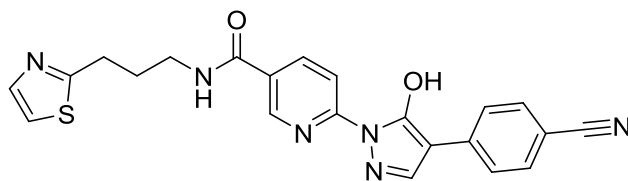
[0634] Приклад 115. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)нікотинамід



[0635]

[0636] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 1-ізопропіл-піперидин-4-іламіну у вигляді солі HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 - 1,27 (m, 6 H) 1,86 - 2,01 (m, 4 H) 2,96 - 3,11 (m, 2 H) 3,31 - 3,41 (m, 3 H) 3,96 - 4,20 (m, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,08 (d,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 8,40 (d,  $J=6,06$  Гц, 2 H) 8,60 (br. s., 1 H) 8,77 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 8,83 - 8,95 (m, 1 H) 9,96 (br. s., 1 H) 13,07 - 13,88 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  431,2.

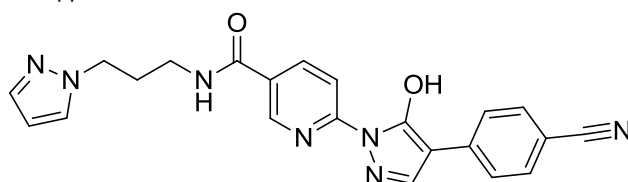
[0637] Приклад 116. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(тіазол-2-іл)пропіл)нікотинамід



[0638]

[0639] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 3-(тіазол-2-іл) пропан-1-аміну з одержанням титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,90 - 2,00 (m, 2 H) 3,01 (t,  $J=7,58$  Гц, 2 H) 3,30 - 3,37 (m, 2 H) 7,52 (d,  $J=3,28$  Гц, 1 H) 7,64 (d,  $J=3,28$  Гц, 1 H) 7,72 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,08 (d,  $J=7,58$  Гц, 2 H) 8,29 - 8,49 (m, 2 H) 8,59 (br. s., 1 H) 8,71 (t,  $J=5,43$  Гц, 1 H) 8,80 - 8,87 (m, 1 H) 13,40 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  431,1.

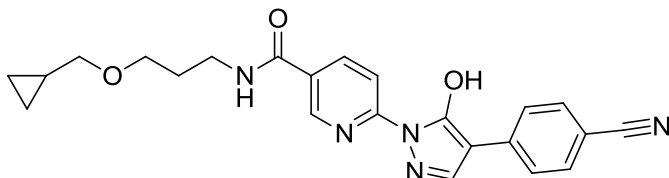
[0640] Приклад 117. N-(3-(1H-піразол-1-іл)пропіл)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0641]

[0642] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-(1H-піразол-1-іл)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,00 - 2,10 (m, 2 H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 4,19 (t,  $J=6,95$  Гц, 2 H) 6,23 (t,  $J=2,02$  Гц, 1 H) 7,45 (d,  $J=1,77$  Гц, 1 H) 7,77 (d,  $J=1,52$  Гц, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,14 (d,  $J=7,33$  Гц, 2 H) 8,37 - 8,44 (m, 1 H) 8,45 - 8,58 (m, 1 H) 8,66 (br. s., 1 H) 8,74 (t,  $J=5,31$  Гц, 1 H) 8,88 - 8,94 (m, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  414,2.

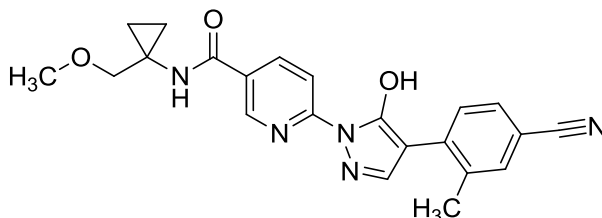
[0643] Приклад 118. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(циклопропілметокси)пропіл)нікотинамід



[0644]

[0645] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 3-(циклопропілметокси)пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,13 - 0,19 (m, 2 H) 0,41 - 0,49 (m, 2 H) 0,99 (td,  $J=9,84, 9,84, 4,96, 3,03, 1,89$  Гц, 1 H) 1,78 (quin,  $J=6,63$  Гц, 2 H) 3,22 (d,  $J=6,82$  Гц, 2 H) 3,32 - 3,38 (m, 2 H) 3,45 (t,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 7,79 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,14 (d,  $J=7,58$  Гц, 2 H) 8,38 - 8,43 (m, 1 H) 8,47 (br. s., 1 H) 8,60 - 8,76 (m, 2 H) 8,89 - 8,93 (m, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  418,2.

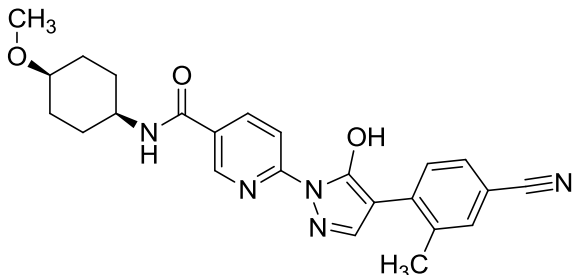
[0646] Приклад 118A. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(метоксиметил)циклопропіл)нікотинамід



[0647]

[0648] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(метоксиметил)циклопропанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,81 (s, 4 H) 2,43 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,49 (s, 2 H) 7,66 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,04 - 8,33 (m, 1 H) 8,42 (d,  $J=7,07$  Гц, 2 H) 8,91 (d,  $J=1,26$  Гц, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 12,83 - 13,55 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  404,1.

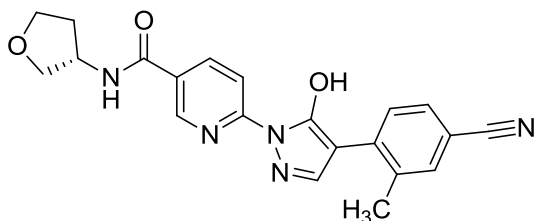
[0649] Приклад 119. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)нікотинамід



[0650]

[0651] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1s,4s)-4-метоксициклогексанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,35 - 1,48 (m, 2 H) 1,50 - 1,62 (m, 4 H) 1,77 - 1,89 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,23 - 3,36 (m, 1 H) 3,80 (dq,  $J=12,66, 4,87$  Гц, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 (br. s., 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,38 (t,  $J=8,72$  Гц, 3 H) 8,74 - 8,92 (m, 1 H) 13,12 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,2.

[0652] Приклад 120. (S)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)нікотинамід

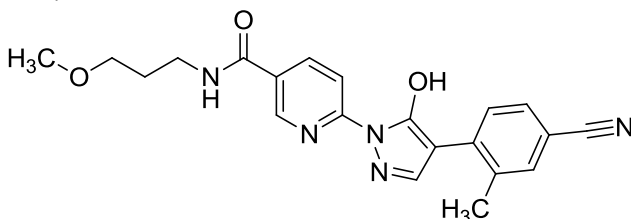


[0653]

[0654] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-тетрагідрофуран-3-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,84 - 2,02 (m, 1 H) 2,09 - 2,27 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 3,63 (dd,  $J=8,84$ , 4,04 Гц, 1 H) 3,73 (td,  $J=8,08$ , 5,81 Гц, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 2 H) 4,42 - 4,58 (m, 1 H) 7,66 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (br. s., 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,44 (d,  $J=6,82$  Гц, 2 H) 8,78 (d,  $J=6,32$  Гц, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 13,18 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,1.

[0655] Приклад 121.

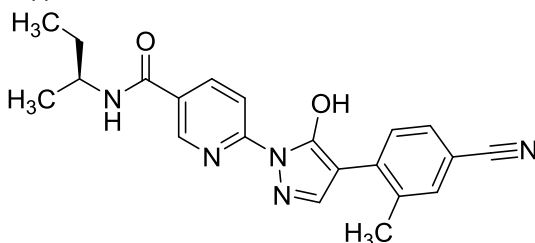
6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[0656]

[0657] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-метоксипропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 (quin,  $J=6,63$  Гц, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,34 (q,  $J=6,65$  Гц, 2 H) 3,40 (t,  $J=6,19$  Гц, 2 H) 7,67 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (d,  $J=6,82$  Гц, 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,41 (d,  $J=6,06$  Гц, 2 H) 8,71 (t,  $J=5,31$  Гц, 1 H) 8,83 - 9,01 (m, 1 H) 13,19 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,2.

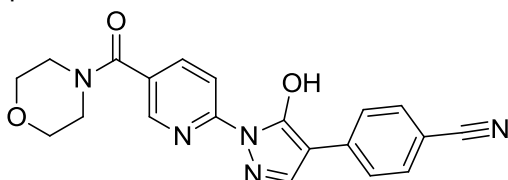
[0658] Приклад 122. (S)-N-(втор-бутил)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинамід



[0659]

[0660] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-бутан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,90 (t,  $J=7,33$  Гц, 3 H) 1,17 (d,  $J=6,57$  Гц, 3 H) 1,46 - 1,63 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 3,95 (dt,  $J=13,83$ , 7,11 Гц, 1 H) 7,67 (dd,  $J=8,08$ , 1,26 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,32 - 8,58 (m, 3 H) 8,87 - 8,95 (m, 1 H) 13,18 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  376,2.

[0661] Приклад 123. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(морфолін-4-карбоніл) піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)бензонітрил

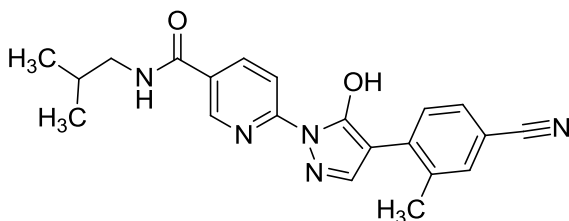


[0662]

[0663] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням морфоліну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3,11 - 4,08 (m, 8 H) 7,80 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,10 (dd,  $J=8,59$ , 2,02 Гц, 1 H) 8,15 (d,  $J=7,83$  Гц, 2 H) 8,46 (br. s., 1 H) 8,54 - 8,59 (m, 1 H) 8,65 (br. s., 1 H) 13,51 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  376,1

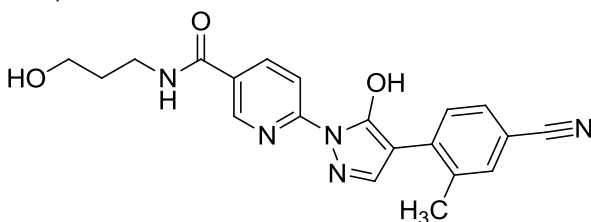
[0664] Приклад 124.

6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-ізобутилнікотинамід



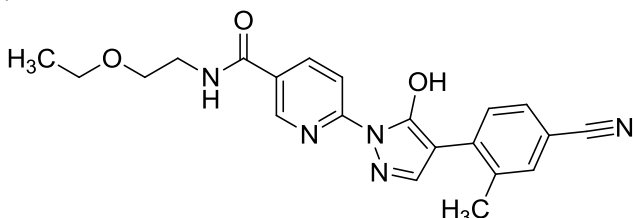
[0665]  
[0666] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та ізобутиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,92 (d,  $J=6,57$  Гц, 6 H) 1,87 (dt,  $J=13,52$ , 6,63 Гц, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,13 (t,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 7,67 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,43 (d,  $J=6,82$  Гц, 2 H) 8,70 (t,  $J=5,31$  Гц, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 13,18 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  376,2.

[0667] Приклад 125. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(3-гідроксипропіл)нікотинамід



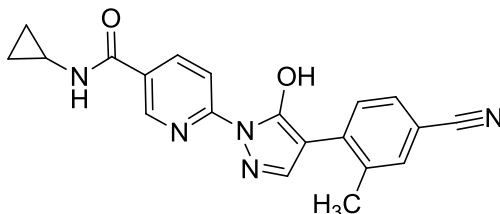
[0668]  
[0669] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-амінопропан-1-олу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,71 (quin,  $J=6,69$  Гц, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 3,49 (br. s., 2 H) 4,51 (br. s., 1 H) 7,66 (dd,  $J=7,83$ , 1,52 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,78 (d,  $J=6,82$  Гц, 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,41 (d,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 8,69 (t,  $J=5,43$  Гц, 1 H) 8,88 - 8,95 (m, 1 H) 12,93 - 13,41 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  378,1.

[0670] Приклад 126. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(2-етоксіетил)нікотинамід



[0671]  
[0672] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-етоксіетиламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,12 (t,  $J=6,95$  Гц, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,42 - 3,49 (m, 4 H) 3,49 - 3,55 (m, 2 H) 7,66 (dd,  $J=8,08$ , 1,52 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 1 H) 8,06 - 8,27 (m, 1 H) 8,42 (d,  $J=6,82$  Гц, 2 H) 8,80 (t,  $J=5,18$  Гц, 1 H) 8,88 - 8,96 (m, 1 H) 12,86 - 13,47 (m, 1H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,2.

[0673] Приклад 127. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-циклопропілнікотинамід

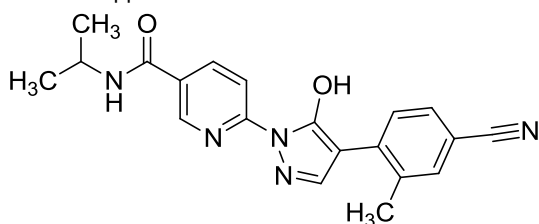


[0674]  
[0675] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та циклопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,51 - 0,66 (m, 2 H) 0,66 - 0,82 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,87 (dt,  $J=7,39$ , 3,51 Гц, 1 H) 7,65 (dd,  $J=8,08$ , 1,52 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 8,16 (br. s., 1 H) 8,38 (d,  $J=5,81$  Гц, 2 H) 8,68 (d,  $J=4,04$  Гц, 1 H) 8,83 - 8,93 (m, 1 H) 12,92 - 13,43 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  360,1

[0676] Приклад  
ізопропілнікотинамід

128.

6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-



[0677]

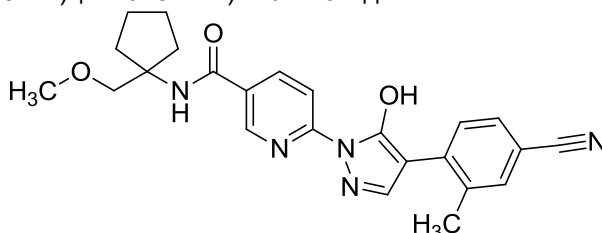
5 [0678] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та ізопропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,20 (d,  $J=6,57$  Гц, 6 H) 2,44 (s, 3 H) 4,13 (dd,  $J=14,15, 6,57$  Гц, 1 H) 7,66 (dd,  $J=8,08, 1,52$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 1 H) 8,07 - 8,28 (m, 1 H) 8,45 (dd,  $J=19,70, 6,82$  Гц, 3 H) 8,84 - 8,98 (m, 1 H) 12,97 - 13,37 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  362,2.

[0679] Приклад

129.

6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-

10 (метоксиметил)циклопентил)нікотинамід



[0680]

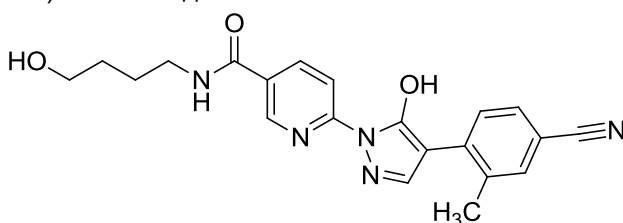
15 [0681] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(метоксиметил)циклопентанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,45 - 1,74 (m, 6 H) 1,94 - 2,08 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,54 (s, 2 H) 7,59 (dd,  $J=7,96, 1,39$  Гц, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 (br. s., 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,06 - 8,18 (m, 1 H) 8,33 (d,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 8,75 - 8,86 (m, 1 H) 12,59 - 13,45 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,2

[0682] Приклад

130.

6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4-

гідроксибутил)нікотинамід



20

[0683]

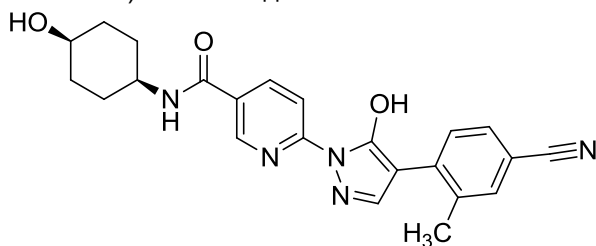
25 [0684] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 4-амінобутан-1-олу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,43 - 1,53 (m, 2 H) 1,53 - 1,64 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 3,27 - 3,33 (m, 2 H) 3,44 (br. s., 2 H) 4,43 (br. s., 1 H) 7,67 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,07 - 8,27 (m, 1 H) 8,41 (d,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 8,70 (t,  $J=5,43$  Гц, 1 H) 8,85 - 8,97 (m, 1 H) 12,82 - 13,57 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,2

[0685] Приклад

131.

6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,4s)-4-

гідроксициклогексил)нікотинамід



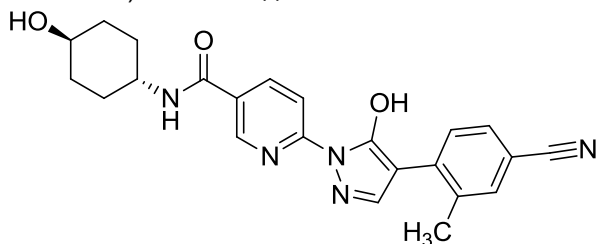
30

[0686]

[0687] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1s,4s)-4-аміноциклогексанолу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,31 - 1,56 (m, 4 H) 1,55 - 1,80 (m, 4 H) 2,37 (s, 3 H) 3,72 (br. s., 2 H) 4,34 (br. s., 1 H) 7,59 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 1

H) 8,01 - 8,18 (m, 1 H) 8,39 (d, J=7,07 Гц, 3 H) 8,81 - 8,87 (m, 1 H) 12,83 - 13,38 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 418,2

[0688] Приклад 132. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)нікотинамід



5

[0689]

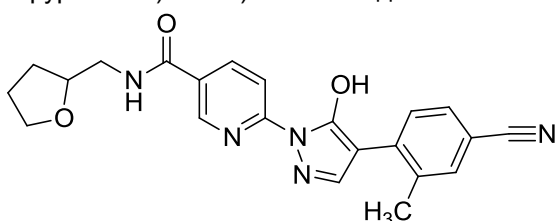
[0690] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 - 1,31 (m, 2 H) 1,32 - 1,45 (m, 2 H) 1,77 - 1,91 (m, 4 H) 2,40 - 2,46 (m, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,65 - 3,82 (m, 1 H) 4,58 (br. s., 1 H) 7,65 (dd, J=7,83, 1,52 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 8,16 (br. s., 1 H) 8,25 - 8,65 (m, 3 H) 8,80 - 9,01 (m, 1 H) 12,36 - 13,83 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 418,2

10

[0691] Приклад

133.

6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)нікотинамід



15

[0692]

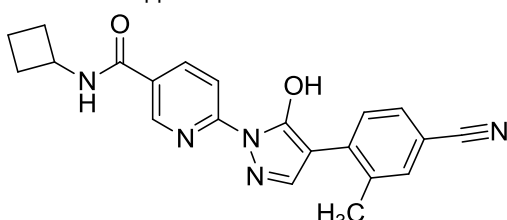
[0693] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,49 - 1,67 (m, 1 H) 1,75 - 1,89 (m, 2 H) 1,89 - 2,01 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 3,65 (q, J=7,49 Гц, 1 H) 3,80 (q, J=6,82 Гц, 1 H) 4,00 (t, J=6,32 Гц, 1 H) 7,67 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,43 (d, J=6,57 Гц, 2 H) 8,82 (t, J=5,31 Гц, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 13,20 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 404,2

20

[0694] Приклад

134.

6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-циклобутилнікотинамід



[0695]

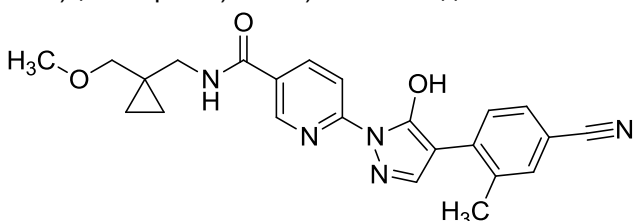
[0696] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та циклобутиламіну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,55 - 1,71 (m, 2 H) 1,95 - 2,09 (m, 2 H) 2,11 - 2,24 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 4,28 - 4,48 (m, 1 H) 7,59 (dd, J=8,08, 1,52 Гц, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 (br. s., 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,35 (d, J=6,57 Гц, 2 H) 8,78 (d, J=7,33 Гц, 1 H) 8,81 - 8,91 (m, 1 H) 13,12 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 374,2

25

[0697] Приклад

135.

6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-(метоксиметил)циклопропіл)метил)нікотинамід



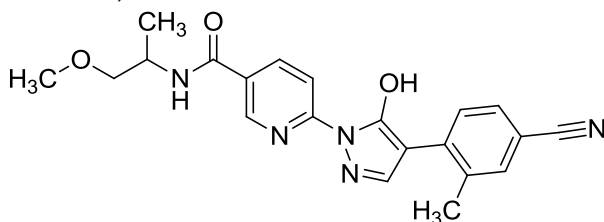
[0698]

[0699] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1-

30

(метоксиметил)циклопропіл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,36 - 0,44 (m, 2 H) 0,52 - 0,60 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 3,22 - 3,28 (m, 5 H) 3,35 (s, 2 H) 7,66 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (br. s., 1 H) 8,08 - 8,26 (m, 1 H) 8,42 (d,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 8,64 (t,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,88 - 8,94 (m, 1 H) 12,96 - 13,46 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  418,2

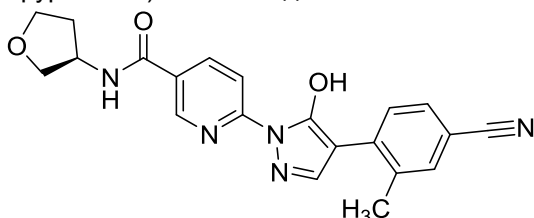
5 [0700] Приклад 136. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метоксипропан-2-іл)нікотинамід



[0701]

10 [0702] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-метоксипропан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (d,  $J=6,82$  Гц, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,30 - 3,33 (m, 1 H) 3,44 (dd,  $J=9,47$ , 6,44 Гц, 1 H) 4,15 - 4,32 (m, 1 H) 7,67 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,19 (br. s., 1 H) 8,43 (d,  $J=6,82$  Гц, 1 H) 8,50 (d,  $J=7,83$  Гц, 2 H) 8,87 - 8,96 (m, 1 H) 13,19 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,2

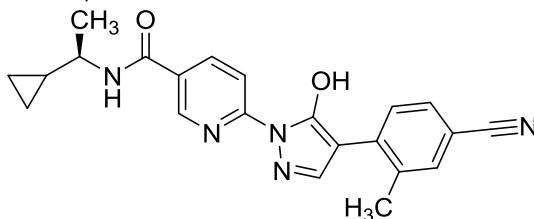
15 [0703] Приклад 137. (R)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)нікотинамід



[0704]

20 [0705] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-тетрагідрофуран-3-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 - 1,94 (m, 1 H) 2,03 - 2,19 (m, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 3,56 (dd,  $J=9,09$ , 4,04 Гц, 1 H) 3,66 (td,  $J=8,15$ , 5,94 Гц, 1 H) 3,75 - 3,88 (m, 2 H) 4,42 (dt,  $J=8,07$ , 6,29, 4,20, 4,20 Гц, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,71 (br. s., 1 H) 8,11 (br. s., 1 H) 8,20 - 8,62 (m, 2 H) 8,71 (d,  $J=6,32$  Гц, 1 H) 8,80 - 8,90 (m, 1 H) 13,12 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,2

25 [0706] Приклад 138A. (R)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-циклопропілетил)нікотинамід

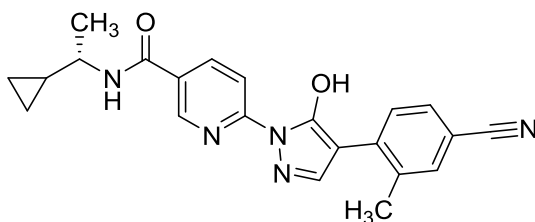


[0707]

30 [0708] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1-циклопропілетанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,17 - 0,27 (m, 1 H) 0,27 - 0,36 (m, 1 H) 0,36 - 0,44 (m, 1 H) 0,44 - 0,53 (m, 1 H) 0,94 - 1,07 (m, 1 H) 1,25 (d,  $J=6,82$  Гц, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,42 - 3,57 (m, 1 H) 7,66 (dd,  $J=8,08$ , 1,52 Гц, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,78 (d,  $J=7,58$  Гц, 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,43 (d,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 8,59 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,85 - 8,95 (m, 1 H) 13,19 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  388,2.

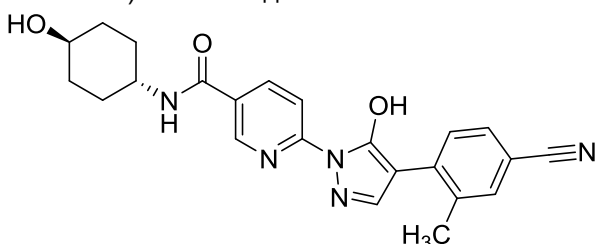
35 [0709] Приклад 138B. (S)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-циклопропілетил)нікотинамід





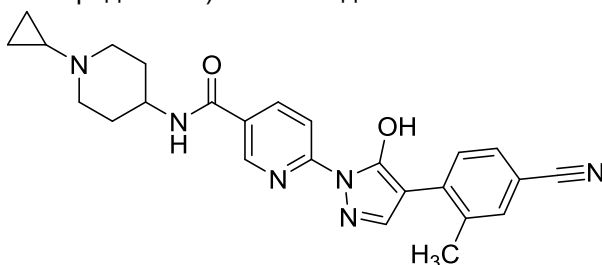
[0710]  
[0711] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1-циклопропілетанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,18 - 0,26 (m, 1 H) 0,28 - 0,36 (m, 1 H) 0,36 - 0,44 (m, 1 H) 0,44 - 0,53 (m, 1 H) 0,92 - 1,08 (m, 1 H) 1,25 (d,  $J=6,82$  Гц, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,39 - 3,60 (m, 1 H) 7,66 (dd,  $J=8,08$ , 1,52 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,78 (d,  $J=6,57$  Гц, 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,43 (d,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 8,59 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,79 - 9,05 (m, 1 H) 13,19 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  388,2.

[0712] Приклад 139. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)нікотинамід



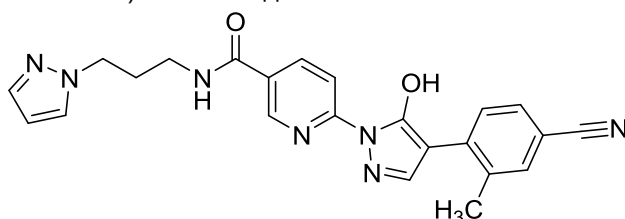
[0713]  
[0714] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 - 1,31 (m, 2 H) 1,32 - 1,45 (m, 2 H) 1,77 - 1,91 (m, 4 H) 2,40 - 2,46 (m, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,65 - 3,82 (m, 1 H) 4,58 (br. s., 1 H) 7,65 (dd,  $J=7,83$ , 1,52 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 8,16 (br. s., 1 H) 8,25 - 8,65 (m, 3 H) 8,80 - 9,01 (m, 1 H) 12,36 - 13,83 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  418,2.

[0715] Приклад 140. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)нікотинамід



[0716]  
[0717] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-циклопропілпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,69 (d,  $J=6,06$  Гц, 2 H) 0,82 (br. s., 2 H) 1,79 (d,  $J=10,86$  Гц, 2 H) 1,97 (d,  $J=10,86$  Гц, 2 H) 2,43 (s, 4 H) 2,88 - 3,14 (m, 2 H) 3,35 - 3,34 (m, 2 H) 4,00 (d,  $J=6,57$  Гц, 1 H) 7,65 (dd,  $J=8,08$ , 1,52 Гц, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,35 - 8,50 (m, 2 H) 8,66 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 8,92 (t,  $J=1,52$  Гц, 1 H) 11,41 - 12,67 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443,2.

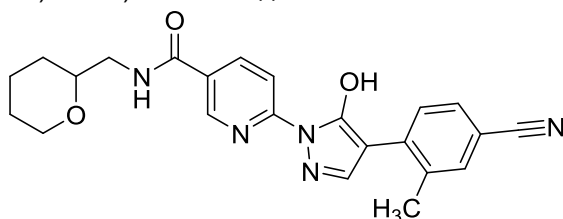
[0718] Приклад 141. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)нікотинамід



[0719]  
[0720] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1r, 4r)-4-аміноциклогексанолу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,06 (quin,  $J=6,88$  Гц, 2 H) 2,44 (s, 3 H)

3,28 (q, J=6,74 Гц, 2 H) 4,20 (t, J=6,82 Гц, 2 H) 6,24 (t, J=2,02 Гц, 1 H) 7,38 - 7,50 (m, 1 H) 7,67 (dd, J=8,21, 1,39 Гц, 1 H) 7,71 - 7,86 (m, 3 H) 8,19 (br. s., 1 H) 8,42 (d, J=7,33 Гц, 2 H) 8,75 (t, J=5,18 Гц, 1 H) 8,87 - 8,95 (m, 1 H) 13,20 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 428,2.

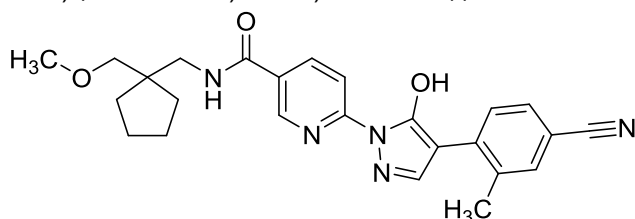
[0721] Приклад 142. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)нікотинамід



[0722]

[0723] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (тетрагідро-2H-піран-2-іл)метанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 - 1,31 (m, 2 H) 1,32 - 1,45 (m, 2 H) 1,77 - 1,91 (m, 4 H) 2,40 - 2,46 (m, 3 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,65 - 3,82 (m, 1 H) 4,58 (br. s., 1 H) 7,65 (dd, J=7,83, 1,52 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 8,16 (br. s., 1 H) 8,25 - 8,65 (m, 3 H) 8,80 - 9,01 (m, 1 H) 12,36 - 13,83 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 418,2.

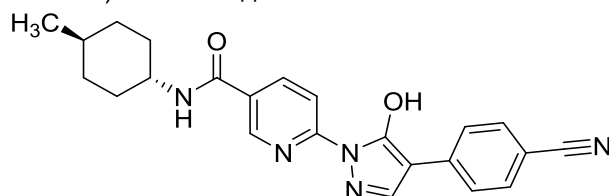
[0724] Приклад 143. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-(метоксиметил)циклопентил)метил)нікотинамід



[0725]

[0726] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1-(метоксиметил)циклопентил)метанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,26 - 1,38 (m, 2 H) 1,38 - 1,59 (m, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 3,13 (s, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,26 (d, J=6,32 Гц, 2 H) 7,59 (dd, J=7,83, 1,52 Гц, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,73 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,09 (s, 2 H) 8,33 (s, 2 H) 8,42 (t, J=6,06 Гц, 1 H) 8,82 (t, J=1,52 Гц, 1 H) 12,56 - 13,49 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 446,2.

[0727] Приклад 144. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1r,4r)-4-метилциклогексил)нікотинамід

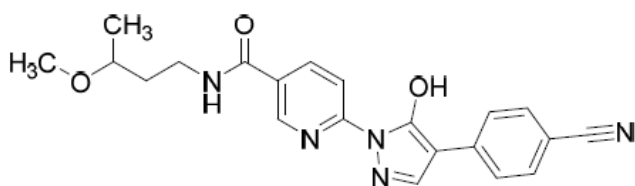


[0728]

[0729] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1r,4r)-4-метилциклогексанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,82 (d, J=6,57 Гц, 3 H) 0,87 - 1,05 (m, 2 H) 1,29 (qd, J=12,34, 2,91 Гц, 3 H) 1,64 (d, J=11,87 Гц, 2 H) 1,72 - 1,85 (m, 2 H) 3,67 (tdt, J=11,67, 11,67, 7,74, 3,92, 3,92 Гц, 1 H) 7,72 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,07 (d, J=7,58 Гц, 2 H) 8,23 - 8,48 (m, 3 H) 8,57 (br. s., 1 H) 8,75 - 8,93 (m, 1 H) 13,47 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 402,2.

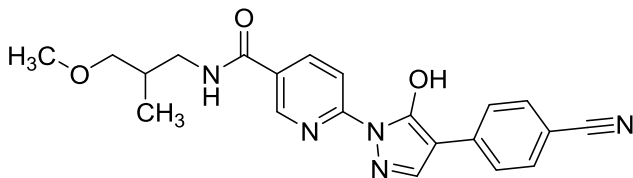
[0730] Приклад 145. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксибутил)нікотинамід

[0731]



[0732] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-метоксибутан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,05 (d,  $J=6,32$  Гц, 3 H) 1,52 - 1,70 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,26 - 3,36 (m, 3 H) 7,72 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,07 (d,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 8,27 - 8,50 (m, 2 H) 8,61 (t,  $J=5,43$  Гц, 2 H) 8,76 - 8,96 (m, 1 H) 13,46 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,1.

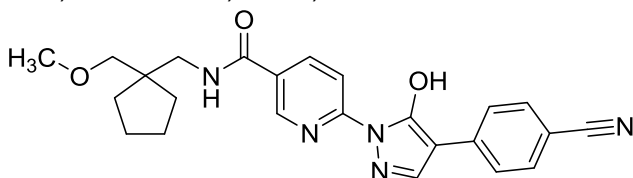
[0733] Приклад 146. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(3-метокси-2-метилпропіл)нікотинамід



[0734]

[0735] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 3-метокси-2-метоксипропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,84 (d,  $J=6,82$  Гц, 3 H) 1,85 - 2,02 (m, 1 H) 3,03 - 3,31 (m, 7 H) 7,72 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,07 (d,  $J=8,08$  Гц, 2 H) 8,26 - 8,50 (m, 2 H) 8,53 - 8,69 (m, 2 H) 8,77 - 8,91 (m, 1 H) 13,47 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,1.

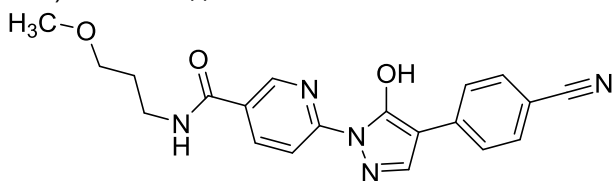
[0736] Приклад 147. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-((1-(метоксиметил)циклопентил)метил)нікотинамід



[0737]

[0738] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням та (1-(метоксиметил)циклопентил)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,30 - 1,56 (m, 9 H) 3,13 (s, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 3,26 (d,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 7,73 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,08 (br. s., 2 H) 8,34 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 8,40 - 8,47 (m, 1 H) 8,63 (br. s., 1 H) 8,76 - 8,93 (m, 1 H) 13,47 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,2.

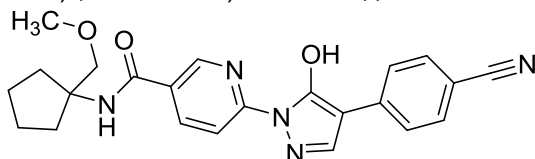
[0739] Приклад 148. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[0740]

[0741] Поєднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинінову кислоту (4,00 г, 13,06 ммоль), EDCI (3,76 г, 19,59 ммоль) та НОВТ гідрат (3,00 г, 19,59 ммоль) в DMF (39,6 мл) та обробляли основою Хюніга (6,82 мл, 39,2 ммоль). Потім додавали 3-метоксипропан-1-амін (2,005 мл, 19,59 ммоль) та реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 год. Реакційну суміш потім розводили водою (200 мл) та підкисляли HCl (водн., 1N) до pH=5 та перемішували з одержанням тонкодисперсної суспензії. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, суспендували в MeOH (150 мл) та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8 годин, повільно охолоджували до температури навколишнього середовища. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (4,25 г, 11,26 ммоль, вихід 86%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,78 (quin,  $J=6,63$  Гц, 2 H) 3,30 - 3,37 (m, 2 H) 3,40 (t,  $J=6,32$  Гц, 2 H) 7,79 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,14 (d,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 8,31 - 8,69 (m, 3 H) 8,71 (t,  $J=5,31$  Гц, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS  $[\text{M}+\text{H}]$  378.

[0742] Приклад 149. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-(метоксиметил)циклопентил)нікотинамід

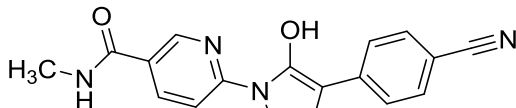


[0743]

[0744] Поєднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинінову кислоту (30 мг, 0,098 ммоль), EDCI (28,2 мг, 0,147 ммоль) та НОВТ гідрат (22,50 мг, 0,147 ммоль) в DMF (1 мл)

та додавали основу Хюніга (50,6 мг, 0,392 ммоль). Потім додавали 1-(метоксиметил)циклопентанамін (19,0 мг, 0,147 ммоль) та реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 20 год. Реакційну суміш очищали з використанням HPLC (45-70% ACN у воді, забуферений TFA) з одержанням титульної сполуки у вигляді твердий речовин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,52 - 1,80 (m, 6 H) 2,00 - 2,13 (m, 2 H) 3,27 (s, 3H) 3,60 (s, 2 H) 7,79 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 7,96 - 8,78 (m, 6 H) 8,79 - 8,99 (m, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418.

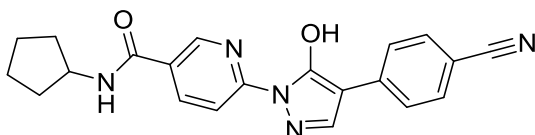
[0745] Приклад 150. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-метилнікотинамід



[0746]

[0747] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 149, з використанням метиламіну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  320

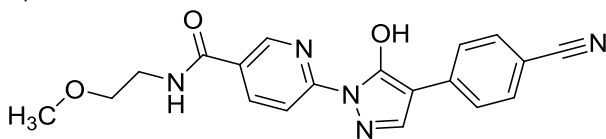
[0748] Приклад 151. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-циклопентилнікотинамід



[0749]

[0750] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 149, з використанням циклопентанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,46 - 1,80 (m, 6 H) 1,84 - 2,00 (m, 2 H) 4,25 (dq,  $J=13,96$ , 7,05 Гц, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 7,95 - 8,80 (m, 6 H) 8,83 - 8,97 (m, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  374.

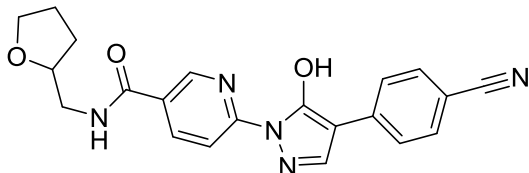
[0751] Приклад 152. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метоксіетил)нікотинамід



[0752]

[0753] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 149, з використанням 2-метоксіетанаміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  364.

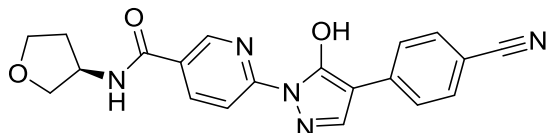
[0754] Приклад 153. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)нікотинамід



[0755]

[0756] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 149, з використанням (тетрагідрофуран-2-іл)метанаміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  390.

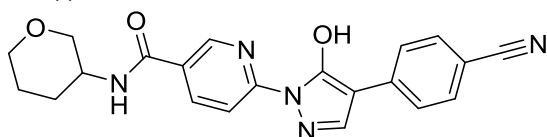
[0757] Приклад 154. (R)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(тетрагідрофуран-3-іл)нікотинамід



[0758]

[0759] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 149, з використанням (R)-тетрагідрофуран-3-аміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  376.

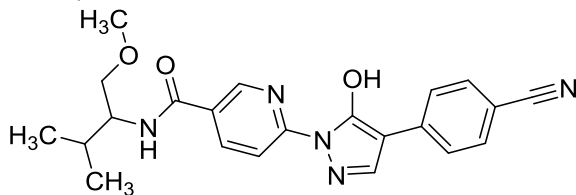
[0760] Приклад 155. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)нікотинамід



[0761]

[0762] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 149, з використанням тетрагідро-2Н-піран-3-аміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  390.

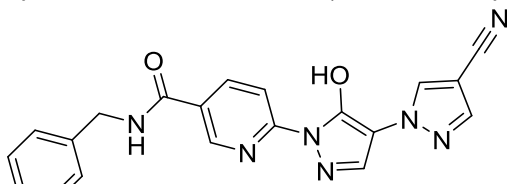
[0763] Приклад 156. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-метокси-3-метилбутин-2-іл)нікотинамід



5

[0764] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 149, з використанням 1-метокси-3-метилбутин-2-аміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  406.

[0766] Приклад 157. N-Бензил-6-(4-ціано-5'-гідрокси-1'-H-[1,4'-біпіразол]-1'-іл)нікотинамід

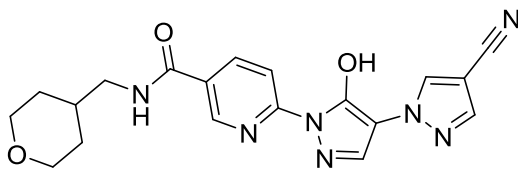


10

[0767] [0768] Поєднували N-бензил-6-гідразинілнікотинамід (103 мг, 0,427 ммоль) та етил-2-(4-ціано-1Н-піразол-1-іл)-3-(диметиламіно)акрилат (100 мг, 0,427 ммоль) в 2-пропанолі (1,4 мл) та обробляли 1,85N HCl (841 мг, 0,427 ммоль). Одержану в результаті прозору суміш перемішували протягом 2,5 год., а потім додавали основу Хюніга (297 мкл, 1,708 ммоль) та одержаний у результаті червоний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 год. Реакційну суміш потім концентрували in vacuo та очищали з використанням HPLC (20-95% ACN у воді, забуферений TFA). Вміст продукту фракції концентрували in vacuo з одержанням твердої речовини (об'єм ~50 мл). Тверду речовину фільтрували та висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (65,4 мг, вихід 39,8%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,53 (d, J=5,81 Гц, 2 H) 7,27 (dq, J=8,46, 4,17 Гц, 1 H) 7,31 - 7,44 (m, 4 H) 8,29 (s, 1 H) 8,33 - 8,58 (m, 3 H) 8,93 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,30 (t, J=5,81 Гц, 1 H) 12,33 - 14,49 (br s, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  386.

20

[0769] Приклад 158. 6-(4-Ціано-5'-гідрокси-1'-H-[1,4'-біпіразол]-1'-іл)-N-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)нікотинамід

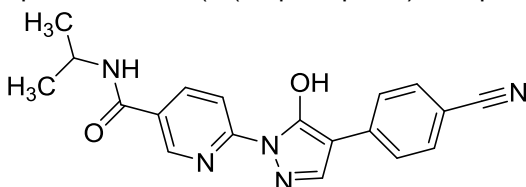


25

[0770] [0771] Поєднували 6-гідразиніл-N-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)нікотинамід (107 мг, 0,427 ммоль) та етил-2-(4-ціано-1Н-піразол-1-іл)-3-(диметиламіно)акрилат (100 мг, 0,427 ммоль) в 2-пропанолі (1423 мкл) та обробляли 1,85N HCl (841 мг, 0,427 ммоль). Одержану в результаті прозору суміш перемішували протягом ночі (15 год.), а потім додавали основу Хюніга (297 мкл, 1,708 ммоль) та реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 год. Реакційну суміш потім концентрували in vacuo та очищали з використанням HPLC (20-95% ACN у воді, забуферений TFA). Вміст продукту фракції концентрували in vacuo з одержанням твердої речовини (об'єм ~20 мл). Тверду речовину фільтрували та висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (57,4 мг, вихід 34,2%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,22 (qd, J=12,21, 4,29 Гц, 2 H) 1,62 (d, J=12,88 Гц, 2 H) 1,81 (m, J=10,96, 7,29, 3,76, 3,76 Гц, 1 H) 3,20 (t, 2 H) 3,27 (t, J=10,86 Гц, 2 H) 3,86 (dd, J=11,24, 2,65 Гц, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,42 (br. s., 3 H) 8,74 (t, J=5,68 Гц, 1 H) 8,93 (s, 2 H) 13,41 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  394.

35

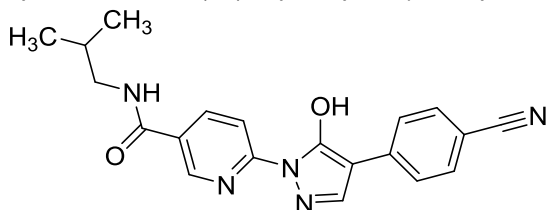
[0772] Приклад 159. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-ізопропілнікотинамід



[0773]

[0774] Поєднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (100 мг, 0,327 ммоль), EDCI (94 мг, 0,490 ммоль), НОВТ гідрат (75 мг, 0,490 ммоль) в DMF (1 мл), а потім додавали основу Хюніга (127 мг, 0,980 ммоль). Потім додавали пропан-2-амін (28,9 мг, 0,490 ммоль) та суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Суміш розводили водою (4 мл) та підкисляли 1N HCl до pH =5-6 з одержанням твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали водою (2 мл) та перекристалізували з підігрітого MeOH (3-6 мл) з одержанням титульної сполуки (62,0 мг, вихід 54,7%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  348.

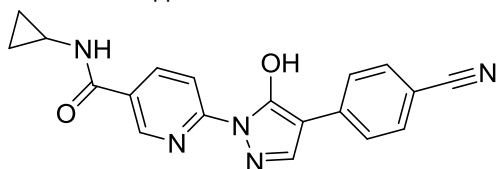
[0775] Приклад 160. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-ізобутилнікотинамід



[0776]

[0777] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 159, з використанням 2-метилпропан-1-аміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  362

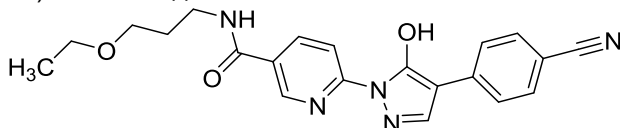
[0778] Приклад 161. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропілнікотинамід



[0779]

[0780] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 159, з використанням циклопропанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,55 - 0,66 (m, 2 H) 0,67 - 0,78 (m, 2 H) 2,87 (m, J=10,99, 7,33, 3,98, 3,98 Гц, 1 H) 7,79 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,40 (br. s., 1 H) 8,42 - 8,60 (m, 1 H) 8,68 (d, J=3,54 Гц, 2 H) 8,85 - 8,90 (m, 1 H) 13,53 (br. s., 2 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  346.

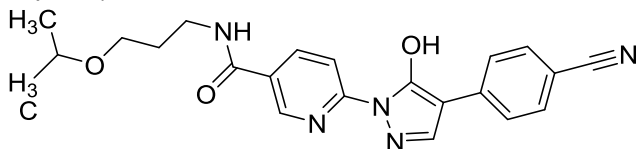
[0781] Приклад 162. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-етоксипропіл)нікотинамід



[0782]

[0783] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 159, з використанням 3-етоксипропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,12 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 1,78 (quin, 2 H) 3,35 (q, J=6,74 Гц, 2 H) 3,42 (q, J=6,82 Гц, 4 H) 7,79 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,41 (d, J=7,33 Гц, 2 H) 8,69 (t, J=5,31 Гц, 2 H) 8,87 - 8,95 (m, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  392.

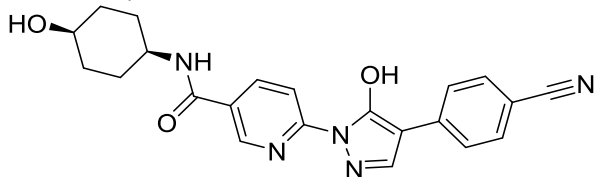
[0784] Приклад 163. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-ізопропоксипропіл)нікотинамід



[0785]

[0786] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 159, з використанням 3-ізопропоксипропан-1-аміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  406.

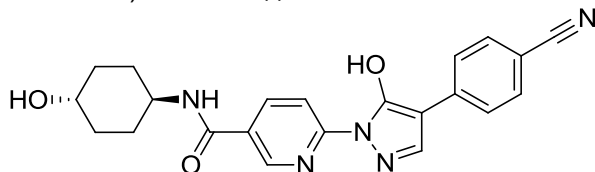
[0787] Приклад 164. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,4s)-4-гідроксициклогексил)нікотинамід



[0788]

[0789] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 159, з використанням (1s,4s)-4-аміноциклогексанолу гідрохлориду. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  404.

[0790] Приклад 165. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)нікотинамід



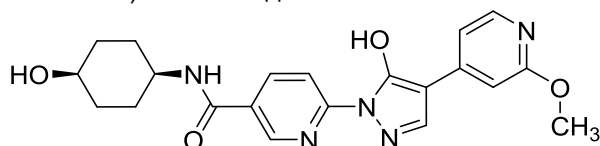
5

[0791]

[0792] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 159, з використанням (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу гідрохлориду.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,42 - 1,86 (m, 8 H) 3,71 - 3,96 (m, 5 H) 4,41 (br. s., 1 H) 7,21 - 7,68 (m, 2 H) 8,06 (d, J=5,05 Гц, 1 H) 8,13 - 8,79 (m, 4 H) 8,90 (s, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  404.

10

[0793] Приклад 166. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,4s)-4-гідроксициклогексил)нікотинамід

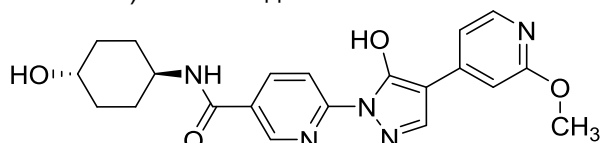


[0794]

[0795] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 159, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1s,4s)-4-аміноциклогексанолу гідрохлориду.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,15 - 1,46 (m, 4 H) 1,77 - 1,96 (m, 4 H) 3,38 - 3,48 (m, 1 H) 3,67 - 3,82 (m, 1 H) 4,58 (br. s., 1 H) 7,79 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,14 (d, J=6,82 Гц, 2 H) 8,29 - 8,76 (m, 4 H) 8,89 (s, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  410.

15

[0796] Приклад 167. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((1r,4r)-4-гідроксициклогексил)нікотинамід



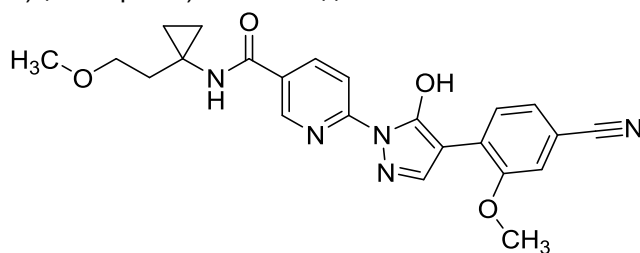
20

[0797]

[0798] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 159, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1r,4r)-4-аміноциклогексанолу гідрохлориду. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  410.

[0799] Приклад 168. 6-(4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(2-метоксіетил)циклопропіл)нікотинамід

25

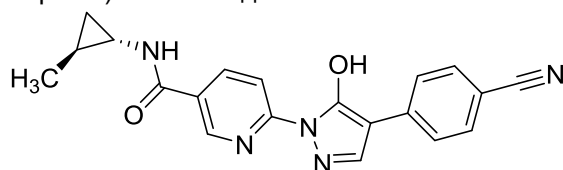


[0800]

[0801] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 159, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(2-метоксіетил)циклопропанаміну.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,58 - 0,74 (m, 4 H) 1,80 (t, J=6,9 Гц, 2 H) 3,14 (s, 4 H) 3,39 (t, J=7,1 Гц, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 7,32 - 7,44 (m, 2 H) 8,27 - 8,35 (m, 2 H) 8,42 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 8,57 (d, J=7,6 Гц, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,80 (d, J=1,8 Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  434,5.

30

[0802] Приклад 169. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,2s)-2-метилциклопропіл)нікотинамід

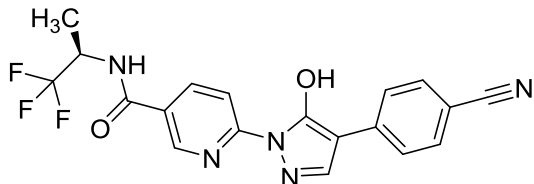


35

[0803]

[0804] Поєднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (100 мг, 0,327 ммоль), EDCI (94 мг, 0,490 ммоль), НОВТ гідрат (75 мг, 0,490 ммоль) в DMF (1 мл) та додавали основу Хюніга (127 мг, 0,980 ммоль). Потім (1s,2s)-2-метилциклопропанамін (34,8, 0,490 ммоль) додавали та суміш перемішували при 60°C протягом 3 год. Реакційну суміш розводили водою (4 мл) та підкисляли 1N HCl до pH = 5-6 з одержанням твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали водою (2 мл) та перекристалізували з підігрітого MeOH (3-6 мл) з одержанням титульної сполуки (79,2 мг, вихід 67,5%) у вигляді білої твердої речовини. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  360.

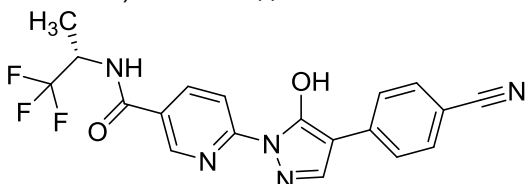
[0805] Приклад 170. (R)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)нікотинамід



[0806]

[0807] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 169, з використанням (R)-1,1,1- трифторпропан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,40 (d, J=7,07 Гц, 3 H) 4,89 (m, J=15,36, 7,44, 7,44, 7,44, 7,44, 7,44 Гц, 1 H) 7,79 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,15 (d, J=7,58 Гц, 2 H) 8,35 - 8,77 (m, 3 H) 8,95 (s, 1 H) 9,08 (d, J=8,84 Гц, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  402.

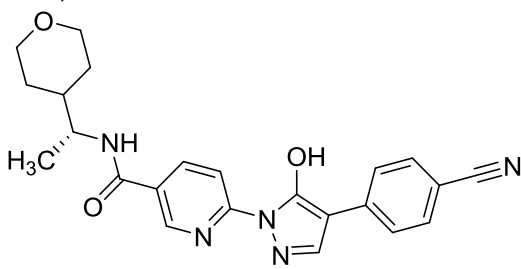
[0808] Приклад 171. (S)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-іл)нікотинамід



[0809]

[0810] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 169, з використанням (S)-1,1,1-трифторпропан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,40 (d, 3 H) 4,89 (m, J=15,47, 7,64, 7,64, 7,64 Гц, 1 H) 7,79 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,15 (d, J=5,30 Гц, 2 H) 8,29 - 8,81 (m, 3 H) 8,95 (s, 1 H) 9,09 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  402.

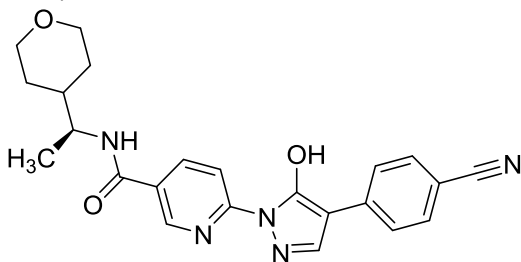
[0811] Приклад 172. (R)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)нікотинамід



[0812]

[0813] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 169, з використанням (R)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етанаміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418.

[0814] Приклад 173. (S)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)нікотинамід

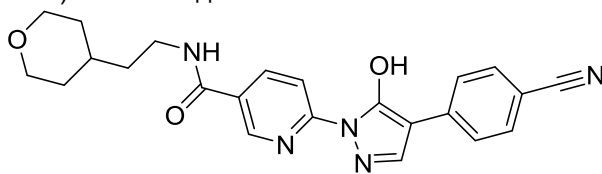


[0815]

[0816] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 169, з використанням (S)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етанаміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418.



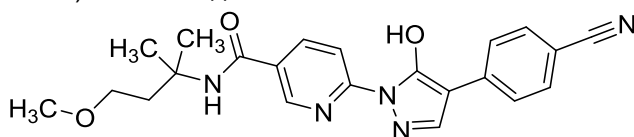
[0817] Приклад 174. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)нікотинамід



[0818]

[0819] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 169, з використанням 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етанаміну гідрохлориду. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418.

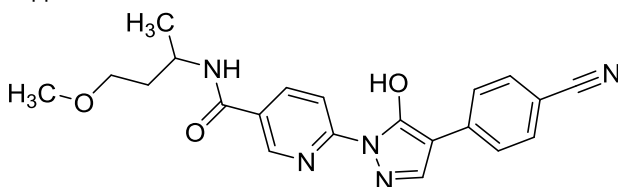
[0820] Приклад 175. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(4-метокси-2-метилбутан-2-іл)нікотинамід



[0821]

[0822] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 169, з використанням 4-метокси-2-метилбутан-2-аміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  406.

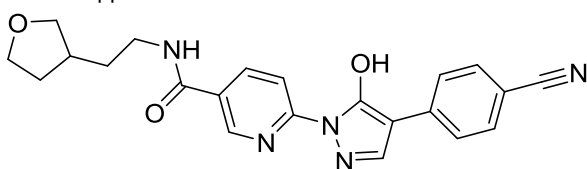
[0823] Приклад 176. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутан-2-іл)нікотинамід



[0824]

[0825] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 169, з використанням 4-метоксибутан-2-аміну.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (d, 3 H) 1,64 - 1,88 (m, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,38 (t,  $J=6,57$  Гц, 2 H) 4,03 - 4,21 (m, 1 H) 7,79 (d, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,27 - 8,79 (m, 4 H) 8,90 (s, 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  392.

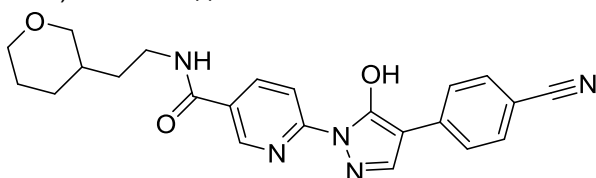
[0826] Приклад 177. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідрофуран-3-іл)етил)нікотинамід



[0827]

[0828] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 169, з використанням 2-(тетрагідрофуран-3-іл)етанаміну.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,48 (dq,  $J=11,97, 7,72$  Гц, 1 H) 1,62 (qd,  $J=7,16, 1,52$  Гц, 2 H) 2,04 (m,  $J=12,13, 7,58, 7,58, 4,80$  Гц, 1 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 3,23 - 3,32 (m, 3 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 3,73 (td,  $J=8,21, 4,80$  Гц, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 1 H) 7,79 (d, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,31 - 8,78 (m, 4 H) 8,87 - 8,94 (m, 4 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  404.

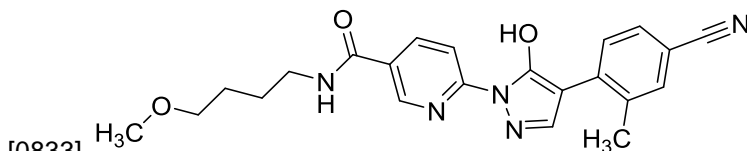
[0829] Приклад 178. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)етил)нікотинамід



[0830]

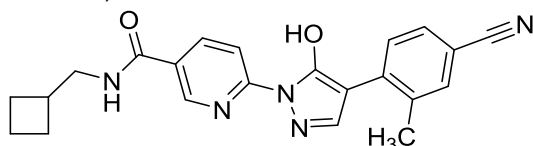
[0831] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 169, з використанням 2-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)етанаміну. MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418.

[0832] Приклад 179. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутил)нікотинамід



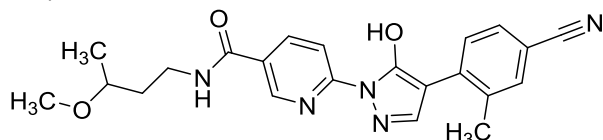
[0833]  
[0834] Поєднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (50 мг, 0,156 ммоль) та 4-метоксибутан-1-амін (29,0 мг, 0,281 ммоль) в DMF (1 мл). Потім додавали розчин 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду гідрохлориду (50 мг, 0,261 ммоль) та триетиламін (0,121 мл, 0,868 ммоль) в DMF (0,5 мл) та розчин НОВТ (35 мг, 0,259 ммоль) в DMF (0,5 мл). Суміш потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. У реакційну суміш потім виливали 20 мл розчину насиченого хлориду амонію та енергійно перемішували протягом 1 години з одержанням твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали три рази насиченим розчином хлориду амонію, а потім двічі етером перед висушуванням з одержанням титульної сполуки (49 мг, вихід 77%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,50 - 1,61 (m, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,25 - 3,45 (m, 8 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,19 (dd,  $J=8,72$ , 2,40 Гц, 1 H) 8,27 (d,  $J=8,34$  Гц, 1 H) 8,49 - 8,57 (m, 2 H) 8,83 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,2.

[0835] Приклад 180. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(циклобутилметил)нікотинамід



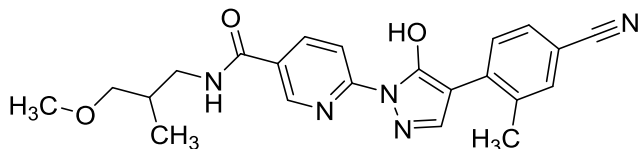
[0836]  
[0837] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 179, з використанням циклобутилметанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,64 - 1,90 (m, 4 H) 1,93 - 2,09 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 7,61 - 7,84 (m, 3 H) 8,10 - 8,24 (m, 1 H) 8,35 - 8,51 (m, 2 H) 8,62 - 8,76 (m, 1 H) 8,86 - 8,97 (m, 1 H) 12,98 - 13,41 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  388,2.

[0838] Приклад 181. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксибутил)нікотинамід



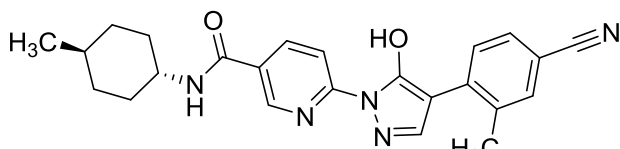
[0839]  
[0840] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 179, з використанням 3-метоксибутан-1-аміну, HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 (d,  $J=6,06$  Гц, 3 H) 1,54 - 1,80 (m, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 7,23 (br. s., 3 H) 7,36 - 7,50 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 8,14 (dd,  $J=8,84$ , 2,27 Гц, 1 H) 8,34 - 8,40 (m, 1 H) 8,46 (d,  $J=10,61$  Гц, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,80 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,2.

[0841] Приклад 182. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метокси-2-метилпропіл)нікотинамід



[0842]  
[0843] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 179, з використанням 3-метокси-2-метилпропан-1-аміну, HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,90 (d,  $J=6,82$  Гц, 3 H) 2,01 (dd,  $J=13,14$ , 6,57 Гц, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 3,07 - 3,17 (m, 1 H) 3,17 - 3,23 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 7,24 (br. s., 4 H) 7,40 (dd,  $J=8,21$ , 1,64 Гц, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,15 (dd,  $J=8,84$ , 2,53 Гц, 1 H) 8,39 (d,  $J=8,34$  Гц, 1 H) 8,46 (t,  $J=5,68$  Гц, 1 H) 8,56 (d,  $J=8,84$  Гц, 1 H) 8,81 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,2.

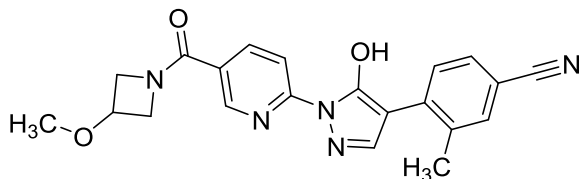
[0844] Приклад 183. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1R,4R)-4-метилциклогексил)нікотинамід



[0845]

[0846] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 179, з використанням (1r,4r)-4-метилциклогексанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,84 - 0,92 (m, 3 H) 0,95 - 1,11 (m, 2 H) 1,26 - 1,44 (m, 3 H) 1,65 - 1,94 (m, 4 H) 2,41 (s, 3 H) 3,66 - 3,82 (m, 1 H) 7,27 (br. s., 2 H) 7,43 (d, J=8,34 Гц, 1 H) 7,46 - 7,50 (m, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,14 - 8,34 (m, 3 H) 8,54 (d, J=8,84 Гц, 1 H) 8,81 (d, J=2,02 Гц, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 416,2.

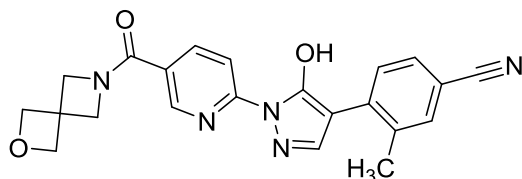
[0847] Приклад 184. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(3-метоксіязетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[0848]

[0849] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 179, з використанням 3-метоксіязетидину, HCl. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,86 (br. s., 1 H) 4,26 (br. s., 3 H) 4,53 (br. s., 1 H) 7,21 (br. s., 3 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,99 (dd, J=8,72, 2,40 Гц, 1 H) 8,35 (d, J=8,34 Гц, 1 H) 8,57 (d, J=8,84 Гц, 1 H) 8,63 (d, J=2,02 Гц, 1 H); MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 390,2.

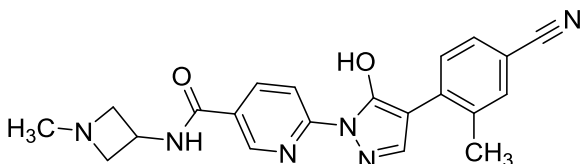
[0850] Приклад 185. 4-(1-(5-(2-Окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[0851]

[0852] Поєднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (27 мг, 0,084 ммоль) та 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан (12,53 мг, 0,126 ммоль) в ацетонітрил (1 мл) та DMF (0,5 мл). Потім додавали триетиламін (0,035 мл, 0,253 ммоль) та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід гідрохлорид (19,39 мг, 0,101 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Краплинно додавали невелику кількість 1N розчину NaOH з одержанням прозорого розчину, а потім суміш розводили в ACN та очищали за допомогою HPLC (Waters SunFire C18, 5 мкм, ID 30x75 мм, 35-65% ACN/вода + 0,05% TFA) з одержанням титульної сполуки (3,6 мг, вихід 10,64%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 4,23 - 4,30 (m, 2 H) 4,53 - 4,60 (m, 2 H) 4,65 - 4,74 (m, 3 H) 7,61 - 7,88 (m, 4 H) 8,24 (br. s., 2 H) 8,49 - 8,78 (m, 2 H) 13,27 (br. s., 2 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 402,1.

[0853] Приклад 186. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метилазетидин-3-іл)нікотинамід

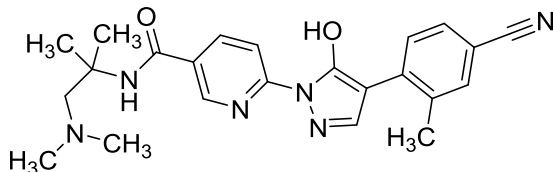


[0854]

[0855] Поєднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (27 мг, 0,084 ммоль), 1-метилазетидин-3-амін, 2HCl (16,09 мг, 0,101 ммоль) та 1-гідроксибензотриазол (13,67 мг, 0,101 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) та DMF (0,5 мл). Потім додавали триетиламін (0,047 мл, 0,337 ммоль) та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід гідрохлорид (19,39 мг, 0,101 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом ночі. Реакційну суміш потім розводили ацетонітрилом та очищали за допомогою препаративної HPLC (Waters SunFire C18, 5 мкм, ID 30x75 мм, 20-50% ACN/вода + 0,05% TFA) з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з TFA (12 мг, вихід 28,3%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,88 - 2,97 (m, 3 H) 3,99 - 4,60 (m, 5 H) 4,76 (br. s., 1 H) 7,57 - 7,87 (m, 3 H) 8,22 (br. s., 1 H) 8,36 - 8,72 (m, 2 H) 8,94 (s, 1 H) 9,32 (d, J=5,81 Гц, 1 H) 9,83 (br. s., 1 H) 13,25 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 389,1.

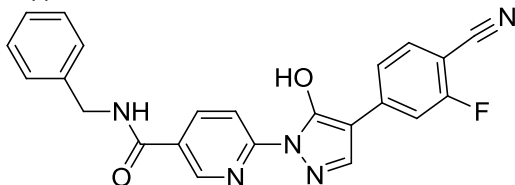
[0856] Приклад 187. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(диметиламіно)-2-метилпропан-2-іл)нікотинамід



[0857]

[0858] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 185, з використанням N1,N1,2-триметилпропан-1, 2-діаміну, 2HCl з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з TFA (36 мг, вихід 40,1%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,35 - 1,64 (m, 6 H) 2,44 (s, 3 H) 2,74 - 2,94 (m, 6 H) 3,59 - 3,73 (m, 3 H) 7,59 - 7,91 (m, 3 H) 8,04 - 8,73 (m, 4 H) 8,82 - 8,99 (m, 1 H) 9,14 (br. s., 1 H) 13,21 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 419,2.

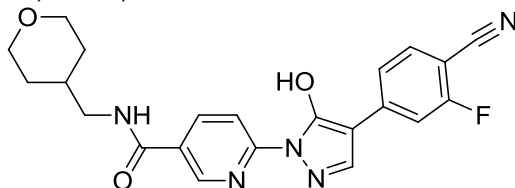
[0859] Приклад 188. N-бензил-6-(4-(4-ціано-3-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0860]

[0861] Поєднували N-бензил-6-гідразинілнікотинамід (30 мг, 0,124 ммоль), метил 2-(4-Ціано-3-фторфеніл)-3-(диметиламіно)акрилат (40,0 мг, 0,161 ммоль) та оцтову кислоту (0,021 мл, 0,371 ммоль) в 2-пропанолі (1,0 мл) та перемішували при 20°C протягом 28 год. Потім додавали основу Хюніга (0,130 мл, 0,743 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 15 год. Реакційну суміш розводили DMSO (0,1 мл) та очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням титульної сполуки (22 мг, вихід 43,0%) у вигляді персикової твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,53 (d, J=5,8 Гц, 2 H) 7,21 - 7,30 (m, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 4 H) 7,85 (t, J=7,7 Гц, 1 H) 7,99 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,10 (d, J=11,9 Гц, 1 H) 8,42 - 8,58 (m, 2 H) 8,74 (br. s., 1 H) 8,97 (d, J=1,5 Гц, 1 H) 9,27 (t, J=5,9 Гц, 1 H) 13,81 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 414 [M+H]<sup>+</sup>.

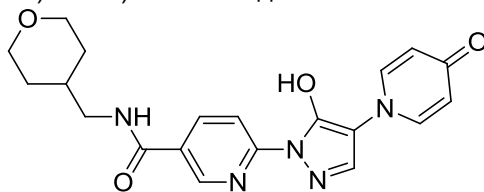
[0862] Приклад 189. 6-(4-(4-Ціано-3-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



[0863]

[0864] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 188, з використанням гідразиніл-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинаміду, HCl. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 - 1,30 (m, 2 H) 1,62 (d, J=12,9 Гц, 2 H) 1,81 (ddd, J=11,1, 7,3, 4,0 Гц, 1 H) 3,20 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 3,27 (td, J=11,6, 1,8 Гц, 2 H) 3,86 (dd, J=11,2, 2,7 Гц, 2 H) 7,80 - 7,90 (m, 1 H) 7,99 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 8,10 (d, J=12,1 Гц, 1 H) 8,37 - 8,45 (m, 1 H) 8,48 (br. s., 1 H) 8,66 - 8,81 (m, 2 H) 8,91 (s, 1 H) 13,82 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 422 [M+H]<sup>+</sup>.

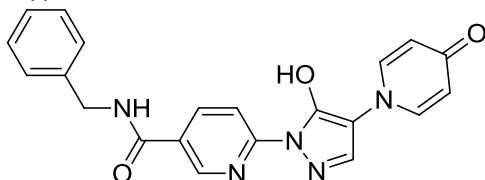
[0865] Приклад 190. 6-(5-Гідрокси-4-(4-оксопіридин-1(4H)-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



[0866]

[0867] Поєднували 6-гідразиніл-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід, 1,0 HCl (30 мг, 0,105 ммоль), етил-3-(диметиламіно)-2-(4-оксопіридин-1(4H)-іл)акрилат (37,1 мг, 0,157 ммоль) та оцтову кислоту (0,018 мл, 0,314 ммоль) в 2-пропанолі (0,8 мл) та перемішували при 20°C протягом 1 години та потім при 50°C протягом 16 годин та потім при 80°C протягом 24 год. Реакційну суміш потім розводили 200 мкл DMSO та очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода з мурашиною кислотою) з одержанням титульної сполуки (11 мг, вихід 26,6%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,11 - 1,32 (m, 2 H) 1,62 (d, J=13,4 Гц, 2 H) 1,73 - 1,90 (m, 1 H) 3,20 (t, J=6,2 Гц, 2 H) 3,25 (s, 2 H) 3,86 (dd, J=11,4, 2,8 Гц, 2 H) 6,56 (br. s., 2 H) 8,19 (br. s., 2 H) 8,40 (t, J=7,7 Гц, 3 H) 8,71 (t, J=5,3 Гц, 1 H) 8,91 (s, 1 H). MS маса/заряд 396 [M+H]<sup>+</sup>.

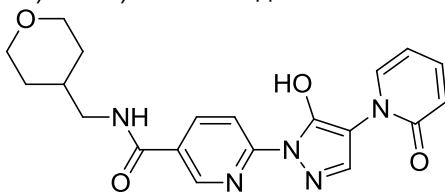
[0868] Приклад 191. N-бензил-6-(5-гідрокси-4-(4-оксопіридин-1(4H)-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0869]

[0870] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 188, з використанням N-бензил-6-гідразинілнікотинамід та етил-3-(диметиламіно)-2-(4-оксопіридин-1(4H)-іл)акрилату. MS маса/заряд 388 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,53 (d, J=5,6 Гц, 2 H) 6,68 (br. s., 2 H) 7,27 (dq, J=8,5, 4,2 Гц, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 4 H) 8,29 (br. s., 2 H) 8,37 - 8,54 (m, 3 H) 8,97 (s, 1 H) 9,27 (t, J=5,8 Гц, 1 H).

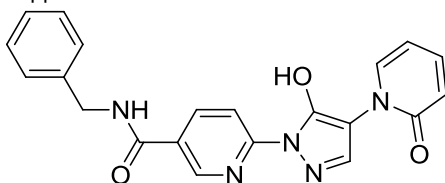
[0871] Приклад 192. 6-(5-Гідрокси-4-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



[0872]

[0873] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 188, з використанням 6-гідразиніл-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід та етил-3-(диметиламіно)-2-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)акрилату. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 - 1,32 (m, 2 H) 1,62 (d, J=12,9 Гц, 2 H) 1,81 (ddd, J=11,1, 7,3, 4,0 Гц, 1 H) 3,20 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 2 H) 3,86 (dd, J=11,2, 2,7 Гц, 2 H) 6,31 (t, J=6,6 Гц, 1 H) 6,44 - 6,59 (m, 1 H) 7,48 (t, J=7,8 Гц, 1 H) 7,80 (br. s., 1 H) 8,27 - 8,61 (m, 2 H) 8,73 (br. s., 1 H) 8,92 (s, 1 H) 13,12 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 396 [M+H]<sup>+</sup>.

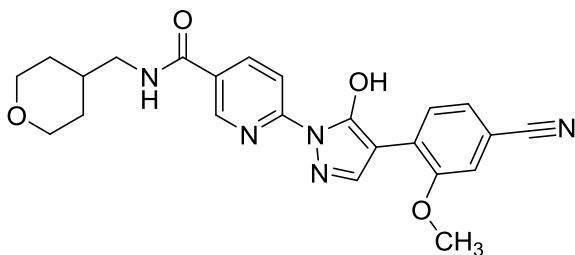
[0874] Приклад 193. N-бензил-6-(5-гідрокси-4-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0875]

[0876] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 188, з використанням етил-3-(диметиламіно)-2-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)акрилату. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,52 (d, J=5,8 Гц, 2 H) 6,31 (td, J=6,8, 1,1 Гц, 1 H) 6,49 (d, J=9,1 Гц, 1 H) 7,19 - 7,40 (m, 6 H) 7,47 (ddd, J=9,2, 6,8, 2,0 Гц, 1 H) 7,80 (d, J=6,1 Гц, 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 8,36 - 8,56 (m, 1 H) 8,93 - 9,02 (m, 1 H) 9,27 (t, J=5,8 Гц, 1 H) 13,05 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 388 [M+H]<sup>+</sup>.

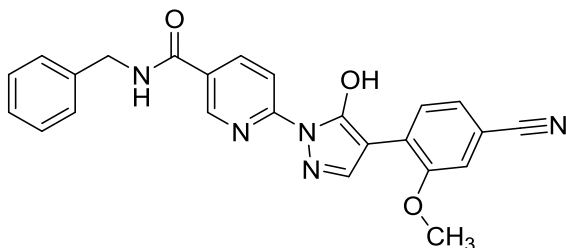
[0877] Приклад 194. 6-(4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



[0878]

[0879] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 188, з використанням етил 2-(4-ціано-2-метоксифеніл)-3-(диметиламіно)акрилат та 6-гідразиніл-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід з одержанням титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,09 (t,  $J=7,1$  Гц, 11 H) 1,22 (d,  $J=9,6$  Гц, 3 H) 1,62 (d,  $J=12,1$  Гц, 2 H) 3,19 (dd,  $J=11,6, 5,6$  Гц, 4 H) 3,86 (d,  $J=9,6$  Гц, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 7,38 - 7,57 (m, 2 H) 8,43 (br. s., 2 H) 8,72 (br. s., 1 H) 8,92 (s, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  434,4.

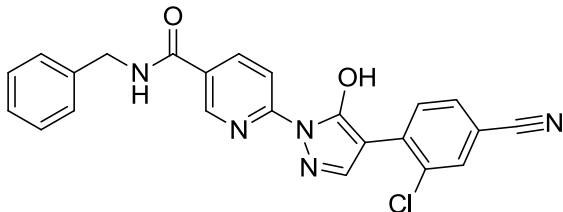
[0880] Приклад 195. N-бензил-6-(4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0881]

[0882] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 188, з використанням етил-2-(4-ціано-2-метоксифеніл)-3-(диметиламіно)акрилату та N-бензил-6-гідразинілнікотинамід.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3,97 (s, 3 H) 4,53 (d,  $J=5,6$  Гц, 2 H) 7,27 (d,  $J=3,8$  Гц, 1 H) 7,36 (d,  $J=4,0$  Гц, 5 H) 7,42 - 7,59 (m, 2 H) 8,47 (d,  $J=6,6$  Гц, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,28 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  426,4.

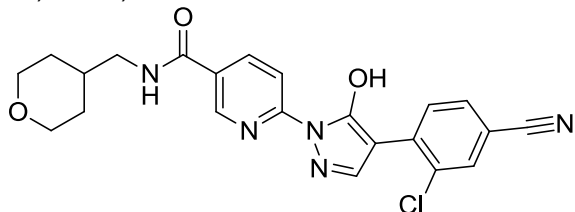
[0883] Приклад 196. N-бензил-6-(4-(2-хлор-4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[0884]

[0885] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 188, з використанням етил-2-(2-хлор-4-ціанофеніл)-3-(диметиламіно)акрилату та N-бензил-6-гідразинілнікотинамід.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4,44 (d,  $J=5,8$  Гц, 2 H) 7,13 - 7,22 (m, 2 H) 7,27 (d,  $J=4,3$  Гц, 5 H) 7,75 (d,  $J=8,3$  Гц, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,30 - 8,47 (m, 2 H) 8,90 (s, 1 H) 9,20 (t,  $J=5,3$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  430,3.

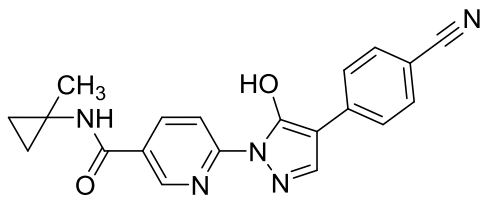
[0886] Приклад 197. 6-(4-(2-Хлор-4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



[0887]

[0888] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 188, з використанням 6-гідразиніл-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід та етил-2-(2-хлор-4-ціанофеніл)-3-(диметиламіно)акрилату.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,13 - 1,39 (m, 4 H) 1,68 (d,  $J=12,9$  Гц, 2 H) 3,20 - 3,37 (m, 6 H) 3,63 (s, 1 H) 3,92 (dd,  $J=11,2, 2,7$  Гц, 2H) 7,90 (d,  $J=8,1$  Гц, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,49 (d,  $J=3,8$  Гц, 2 H) 8,73 - 8,87 (m, 1 H) 8,98 (s, 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  438,4.

[0889] Приклад 198. Одержання 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метилциклопропіл)нікотинамід

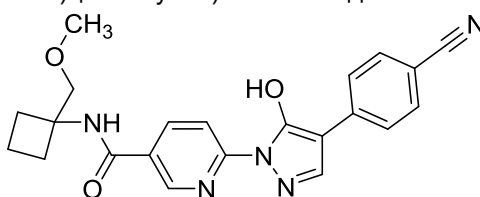


[0890]

[0891] Поєднували EDC (56,3 мг, 0,294 ммоль), НОВТ (39,7 мг, 0,294 ммоль) та 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (45 мг, 0,147 ммоль) в DMF (0,8 мл), потім додавали 1-метилциклопропанаміну гідрохлорид (47,4 мг, 0,441 ммоль) та основу Хюніга (0,180 мл, 1,028 ммоль) та перемішували при 20°C протягом 16 год. Реакційну суміш розводили 100 мкл DMSO та очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода з мурашиною кислотою) з одержанням титильної сполуки (27 мг, вихід 51,1%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,60 - 0,68 (m, 2 H) 0,73 - 0,81 (m, 2 H) 1,40 (s, 3 H) 7,75 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 8,06 - 8,16 (m, 2 H) 8,35 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1 H) 8,46 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,82 - 8,90 (m, 2 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 360 [M+H]<sup>+</sup>.

[0892] Приклад 199.

6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-(метоксиметил)циклобутил)нікотинамід

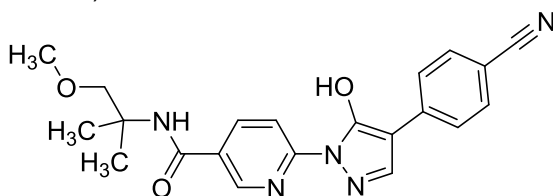


[0893]

[0894] Поєднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (48 мг, 0,157 ммоль), HATU (119 мг, 0,313 ммоль) та 1-(метоксиметил)циклобутанамін гідрохлорид (47,5 мг, 0,313 ммоль) в DMF (0,9 мл), потім додавали основу Хюніга (0,137 мл, 0,784 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 1 год. Потім додавали воду (100 мкл) та суміш нагрівали до 70°C протягом 16 год, потім розводили 100 мкл DMSO та очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода з мурашиною кислотою) з одержанням титильної сполуки (25 мг, 39,5%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,72 - 1,95 (m, 2 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,21 - 2,35 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,65 (s, 2 H) 7,79 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 8,14 (d, J=6,1 Гц, 2 H) 8,44 (d, J=6,6 Гц, 2 H) 8,65 (s, 2 H) 8,87 - 8,95 (m, 1 H) 13,55 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 404 [M+H]<sup>+</sup>.

[0895] Приклад 200.

6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-іл)нікотинамід

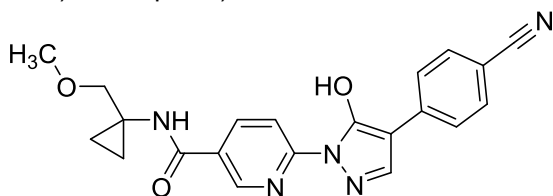


[0896]

[0897] Титильну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 199, з використанням 1-метокси-2-метилпропан-2-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 3,29 (s, 3 H) 3,49 - 3,59 (m, 2 H) 7,80 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,15 (d, J=4,5 Гц, 2 H) 8,40 (d, J=7,1 Гц, 2 H) 8,66 (br. s., 1 H) 8,82 - 8,89 (m, 1 H) 13,57 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 392 [M+H]<sup>+</sup>.

[0898] Приклад 201.

6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-(метоксиметил)циклопропіл)нікотинамід



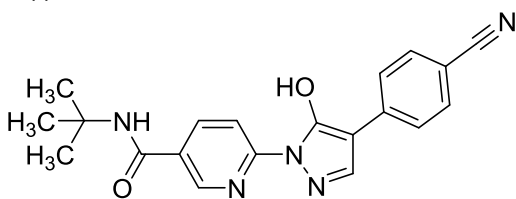
[0899]

[0900] Титильну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 199, з використанням 1-(метоксиметил)циклопропанаміну гідрохлориду. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 (s, 4 H) 3,29 (s, 3 H) 3,49 (s, 2 H) 7,79 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 8,15 (d, J=7,6 Гц, 2 H) 8,38 - 8,55 (m, 2 H) 8,66 (br. s., 1 H) 8,89 - 8,95 (m, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 13,52 (s, 1 H). MS маса/заряд 390 [M+H]<sup>+</sup>.

[0901] Приклад  
іл)нікотинамід

202.

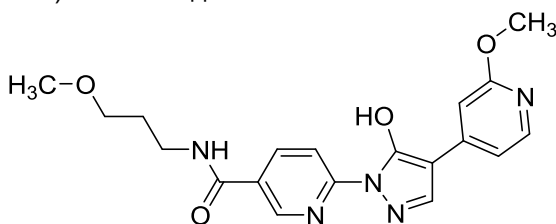
N-(трет-бутил)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-і-



[0902]

[0903] Поеднували EDC (45,1 мг, 0,235 ммоль), НОВТ (21,18 мг, 0,157 ммоль) та 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинінову кислоту (48 мг, 0,157 ммоль) в DMF (1 мл), потім додавали трет-бутиламін (0,050 мл, 0,470 ммоль) та основу Хюніга (0,082 мл, 0,470 ммоль), а потім перемішували при 20°C протягом 21 год. Додавали EDC (45 мг), а потім додавали трет-бутил амін (100 мкл) та перемішування продовжували при 20°C протягом 4 год. Потім додавали додаткова кількість HATU (119 мг, 0,313 ммоль) та перемішування продовжували при 20°C протягом 2 год. Реакційну суміш потім розводили EtOAc (50 мл), промивали насиченим водним хлоридом амонію (50 мл) та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію та концентрували in vacuo з одержанням залишку, який розчиняли в DMSO (1 мл) та очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода з мурашиною кислотою) з одержанням титильної сполуки (9,5 мг, вихід 16,77%) у вигляді рудуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 (s, 9 H) 7,72 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,07 (br. s., 2 H) 8,33 (d, J=7,3 Гц, 2 H) 8,58 (br. s., 1 H) 8,79 (s, 1 H) 13,48 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 362 [M+H]<sup>+</sup>.

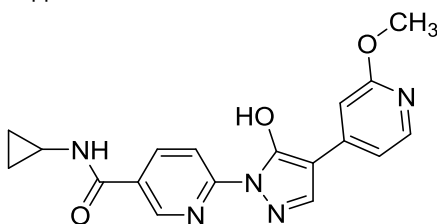
[0904] Приклад 203. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[0905]

[0906] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 198, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинінової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,77 (quin, J=6,6 Гц, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,28 - 3,36 (m, 2 H) 3,38 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 7,46 (br. s., 1 H) 7,53 (d, J=5,3 Гц, 1 H) 8,06 (d, J=5,6 Гц, 1 H) 8,36 - 8,53 (m, 2 H) 8,65 (br. s., 1 H) 8,70 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 8,85 - 8,92 (m, 1 H). MS маса/заряд 384 [M+H]<sup>+</sup>.

[0907] Приклад 204. N-циклопропіл-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід

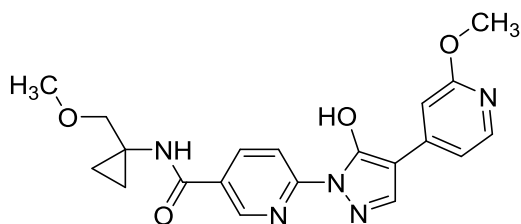


[0908]

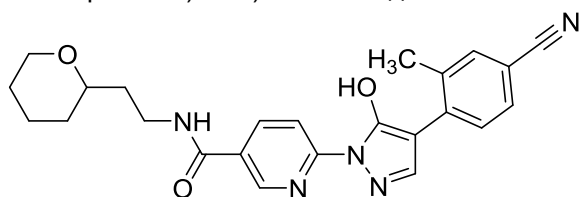
[0909] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 198, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинінової кислоти та циклопропанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,49 - 0,57 (m, 2 H) 0,63 - 0,71 (m, 2 H) 2,80 (td, J=7,3, 3,8 Гц, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 7,41 (br. s., 1 H) 7,48 (d, J=5,6 Гц, 1 H) 8,01 (d, J=5,8 Гц, 1 H) 8,27 - 8,35 (m, 1 H) 8,38 (br. s., 1 H) 8,51 - 8,68 (m, 2 H) 8,76 - 8,85 (m, 1 H). MS маса/заряд 352 [M+H]<sup>+</sup>.

[0910] Приклад 205. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(метоксиметил)циклопропіл)нікотинамід

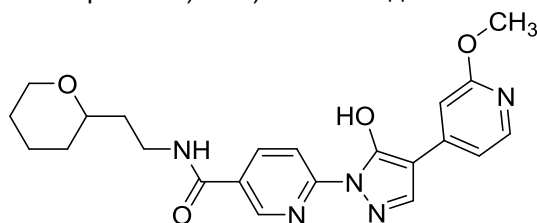




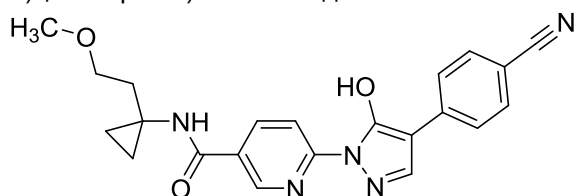
- [0911]  
[0912] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 198, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(метоксиметил)циклопропанаміну гідрохлориду. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 (s, 4 H) 3,28 (s, 3 H) 3,48 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 7,49 (br. s., 1 H) 7,57 (d, J=5,3 Гц, 1 H) 8,08 (d, J=5,6 Гц, 1 H) 8,35 - 8,50 (m, 2 H) 8,68 (br. s., 1 H) 8,90 (t, J=1,4 Гц, 1 H) 8,98 (s, 1 H). MS маса/заряд 396 [M+H]<sup>+</sup>.  
[0913] Приклад 206. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил)нікотинамід



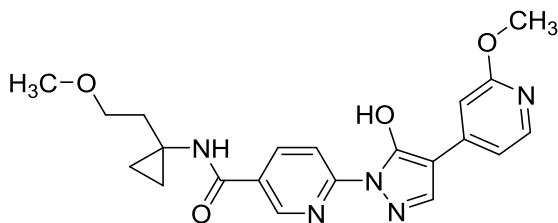
- [0914]  
[0915] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 198, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)етанаміну гідрохлориду. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 - 1,27 (m, 1 H) 1,38 - 1,50 (m, 3 H) 1,60 (d, J=12,9 Гц, 1 H) 1,62 - 1,70 (m, 2 H) 1,71 - 1,82 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,26 - 3,33 (m, 2 H) 3,35 - 3,45 (m, 2 H) 3,87 (dd, J=11,0, 1,9 Гц, 1 H) 7,66 (dd, J=8,0, 1,4 Гц, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,80 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,40 (br. s., 2 H) 8,67 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 8,90 (t, J=1,5 Гц, 1 H) 13,18 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 432 [M+H]<sup>+</sup>.  
[0916] Приклад 207. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил)нікотинамід



- [0917]  
[0918] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 198, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)етанаміну гідрохлориду. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 - 1,19 (m, 1 H) 1,31 - 1,43 (m, 3 H) 1,52 (d, J=12,9 Гц, 1 H) 1,58 (q, J=7,1 Гц, 2 H) 1,65 - 1,75 (m, 1 H) 3,18 - 3,25 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 2 H) 3,81 (m, J=2,0 Гц, 4 H) 7,34 (br. s., 1 H) 7,42 (d, J=5,1 Гц, 1 H) 7,98 (d, J=5,6 Гц, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H) 8,37 (br. s., 1 H) 8,52 (br. s., 1 H) 8,59 (t, J=5,4 Гц, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 13,45 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 424 [M+H]<sup>+</sup>.  
[0919] Приклад 208. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-(2-метоксіетил)циклопропіл)нікотинамід

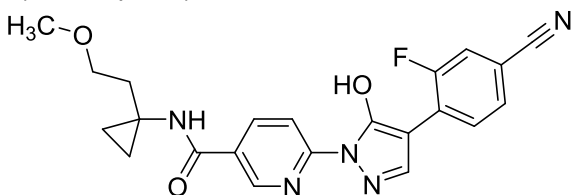


- [0920]  
[0921] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 198, з використанням 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(2-метоксіетил)циклопропанаміну. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,58 - 0,73 (m, 4 H) 1,79 (t, J=6,9 Гц, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,39 (t, J=6,9 Гц, 2 H) 7,72 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 8,07 (d, J=7,8 Гц, 2 H) 8,27 - 8,34 (m, 1 H) 8,37 (br. s., 1 H) 8,57 (br. s., 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,79 - 8,83 (m, 1 H) 13,46 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 404 [M+H]<sup>+</sup>.  
[0922] Приклад 209. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-(2-метоксіетил)циклопропіл)нікотинамід



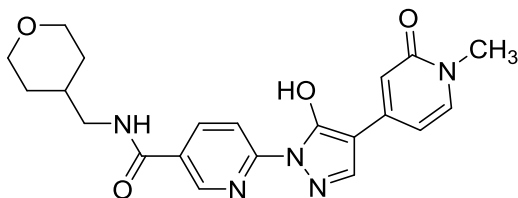
[0923]  
[0924] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 198, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(2-метоксіетил)циклопропанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,57 - 0,73 (m, 4 H) 1,79 (t, J=7,1 Гц, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,39 (t, J=7,1 Гц, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 7,37 (br. s., 1 H) 7,44 (br. s., 1 H) 7,99 (d, J=5,6 Гц, 1 H) 8,31 (d, J=7,8 Гц, 2 H) 8,57 (br. s., 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,79 - 8,84 (m, 1 H) 13,52 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 410 [M+H]<sup>+</sup>.

[0925] Приклад 210. 6-(4-(4-ціано-2-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(2-метоксіетил)циклопропіл)нікотинамід



[0926]  
[0927] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 198, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(2-метоксіетил)циклопропанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,58 - 0,66 (m, 2 H) 0,66 - 0,73 (m, 2 H) 1,80 (t, J=6,9 Гц, 2 H) 3,14 (s, 3 H) 3,39 (t, J=7,1 Гц, 2 H) 7,61 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1 H) 7,75 (dd, J=11,9, 1,5 Гц, 1 H) 8,14 (d, J=3,0 Гц, 1 H) 8,30 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1 H) 8,40 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 8,56 (t, J=8,0 Гц, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,80 (d, J=1,5 Гц, 1 H) 13,69 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 422 [M+H]<sup>+</sup>.

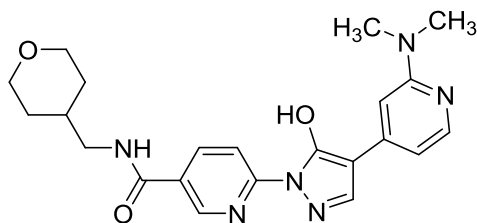
[0928] Приклад 211. 6-(5-Гідрокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



[0929]  
[0930] Поєднували 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (25 мг, 0,063 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3, 2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2(1H)-он (29,7 мг, 0,127 ммоль), продукт приєднання PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,13 мг, 5,06 мкмоль) та бікарбонат натрію (26,6 мг, 0,316 ммоль) у діоксані (0,2 мл) та воду (0,05 мл) та нагрівали до 110°C протягом 1 год. у мікрохвильовому реакторі. Додавали більше продукту приєднання PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (біля 3 мг), бікарбонату натрію (10 мг) та води (100 мкл) та суміш нагрівали до 110°C протягом 1 год. у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш концентрували на Celite®, очищали в колонці з 12 год. NH-силікагелю, елюювали 0-5% MeOH у метиленхлориді з одержанням 6-(5-метокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід у вигляді коричневого масла (24 мг). MS маса/заряд 424 [M+H]<sup>+</sup>.

[0931] Поєднували 6-(5-метокси-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (24 мг, 0,057 ммоль) та хлорид літію (12,01 мг, 0,283 ммоль) в DMA (0,5 мл) та нагрівали до 50°C протягом 26 год. Реакційну суміш розводили 0,5 мл DMSO та очищали за допомогою препаративної HPLC з використанням ацетонітрилу/води з гідроксидом амонію з одержанням титульної сполуки (4 мг, вихід 17,24%) у вигляді жовтої твердої речовини. MS маса/заряд 410 [M+H]<sup>+</sup>.

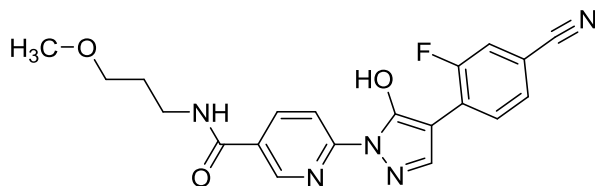
[0932] Приклад 212. 6-(4-(2-(диметиламіно) піридин-4-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



[0933]  
[0934] Поєднували 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (80 мг, 0,202 ммоль), N,N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін гідрохлорид (173 мг, 0,607 ммоль), продукт приєднання PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16,53 мг, 0,020 ммоль) та бікарбонат натрію (136 мг, 1,619 ммоль) у діоксані (0,6 мл) та воду (0,15 мл) залишали перемішуватися протягом 15 хв. Суміш потім закривали пробкою та нагрівали до 110°C протягом 1 год. у мікрохвильовому реакторі. Потім додавали продукт приєднання PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 мг) та продовжували нагрівання при 110°C протягом 1 год. у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розводили EtOAc, концентрували на Celite® та очищали в колонці з 10 г NH-сілікагелю, елюювали 10-100% EtOAc у гексанах з одержанням 6-(4-(2-(диметиламіно)піридин-4-іл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамиду у вигляді коричневого масла. MS маса/заряд 437 [M+H]<sup>+</sup>.

[0935] Поєднували 6-(4-(2-(диметиламіно) піридин-4-іл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід з наведеної вище реакції та хлорид літію (42,7 мг, 1,008 ммоль) та DMA (1 мл) та нагрівали до 60°C протягом 20 год. Реакційну суміш розводили 0,2 мл DMSO та очищали за допомогою препаративної HPLC (в умовах гідроксиду амонію) з одержанням титульної сполуки (42 мг, вихід 49,3%) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 - 1,28 (m, 2 H) 1,56 - 1,67 (m, 2 H) 1,81 (ddt, J=14,9, 7,5, 3,8, 3,8 Гц, 1 H) 3,05 (s, 6 H) 3,17 (t, J=6,4 Гц, 2 H) 3,28 (td, J=11,6, 1,8 Гц, 2 H) 3,86 (dd, J=11,4, 2,5 Гц, 2 H) 7,07 (d, J=4,5 Гц, 1 H) 7,35 (br. s., 1 H) 7,67 (d, J=6,1 Гц, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,10 - 8,19 (m, 1 H) 8,47 - 8,59 (m, 2 H) 8,80 (d, J=2,0 Гц, 1 H). MS маса/заряд 423 [M+H]<sup>+</sup>.

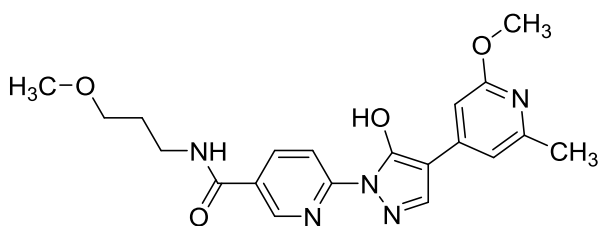
[0936] Приклад 213. 6-(4-(4-ціано-2-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[0937]  
[0938] Поєднували 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід (60 мг, 0,163 ммоль), 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил (120 мг, 0,488 ммоль), продукт приєднання PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19,91 мг, 0,024 ммоль) та бікарбонат натрію (68,3 мг, 0,813 ммоль) у діоксані (0,6 мл) та воду (0,15 мл) та нагрівали до 110°C протягом 1 год. у мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш розводили EtOAc, концентрували на Celite® та очищали в колонці з 10 г NH-сілікагелю, елюювали 0-80% EtOAc у гексанах з одержанням 6-(4-(4-ціано-2-фторфеніл)-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамиду у вигляді білої твердої речовини. MS маса/заряд 410 [M+H]<sup>+</sup>.

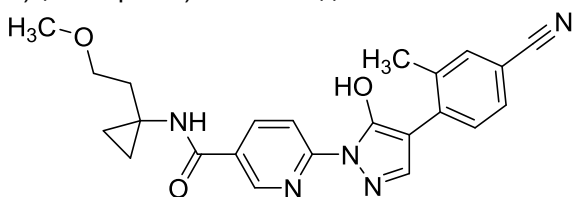
[0939] Поєднували 6-(4-(4-ціано 2-фторфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід та хлорид літію (34,7 мг, 0,818 ммоль) та DMA (1 мл) та нагрівали до 50°C протягом 15 год. Реакційну суміш розводили 0,2 мл DMSO та очищали за допомогою препаративної HPLC (в умовах TFA) з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з TFA (27 мг, вихід 41,7%) у вигляді світло-зеленої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,72 - 1,85 (m, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,31 - 3,37 (m, 2 H) 3,40 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 7,72 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1 H) 7,87 (dd, J=11,6, 1,5 Гц, 1 H) 8,29 (br. s., 1 H) 8,39 - 8,46 (m, 1 H) 8,48 (br. s., 1 H) 8,60 (br. s., 1 H) 8,73 (t, J=5,4 Гц, 1 H) 8,89 - 8,96 (m, 1 H) 13,77 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 396 [M+H]<sup>+</sup>.

[0940] Приклад 214. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метокси-6-метилпіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



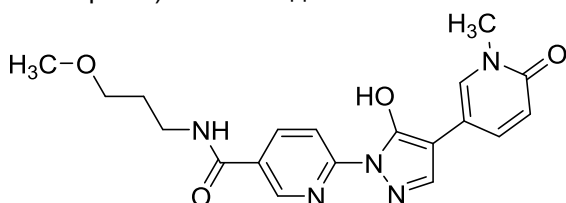
[0941]  
[0942] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 212, з використанням 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід та (2-метокси-6-метилпіридин-4-іл)боринові кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,71 (quin, J=6,6 Гц, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,32 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 7,16 (br. s., 1 H) 7,31 (br. s., 1 H) 8,31 (br. s., 1 H) 8,33 - 8,53 (m, 2 H) 8,61 (br. s., 1 H) 8,82 (s, 1 H) 13,35 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 398 [M+H]<sup>+</sup>.

[0943] Приклад 215. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(2-метоксіетил)циклопропіл)нікотинамід



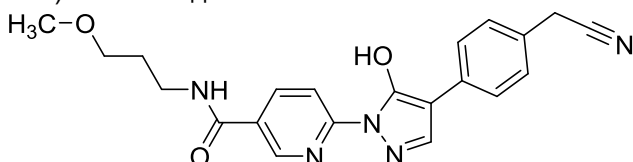
[0944]  
[0945] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 200, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(2-метоксіетил)циклопропанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,65 - 0,73 (m, 2 H) 0,72 - 0,80 (m, 2 H) 1,86 (t, J=7,1 Гц, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 3,21 (s, 3 H) 3,46 (t, J=6,9 Гц, 2 H) 7,64 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,80 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,38 (br. s., 2 H) 8,83 (s, 1 H) 8,87 (t, J=1,5 Гц, 1 H) 13,17 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 418 [M+H]<sup>+</sup>.

[0946] Приклад 216. 6-(5-Гідрокси-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



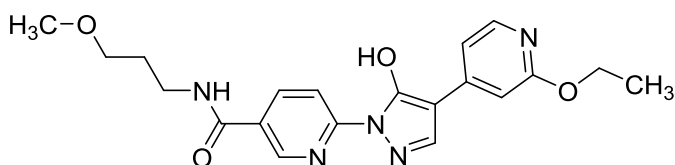
[0947]  
[0948] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 212, з використанням 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід та 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2(1H)-ону. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,70 (quin, J=6,7 Гц, 2 H) 3,18 (s, 3 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,32 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 3,38 (s, 3 H) 6,34 (d, J=9,3 Гц, 1 H) 7,81 (dd, J=9,5, 2,4 Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,20 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 8,24 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1 H) 8,39 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 8,56 (t, J=5,4 Гц, 1 H) 8,78 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 12,62 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 384 [M+H]<sup>+</sup>.

[0949] Приклад 217. 6-(4-(4-ціанометил)феніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[0950]  
[0951] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 212, з використанням 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід та (4-(ціанометил)феніл)боринові кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,71 (quin, J=6,7 Гц, 2 H) 3,18 (s, 3 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,33 (t, J=6,2 Гц, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 7,25 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,86 (d, J=8,1 Гц, 2 H) 8,25 - 8,34 (m, 2 H) 8,36 (br. s., 1 H) 8,62 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 8,79 - 8,86 (m, 1 H) 12,97 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 392 [M+H]<sup>+</sup>.

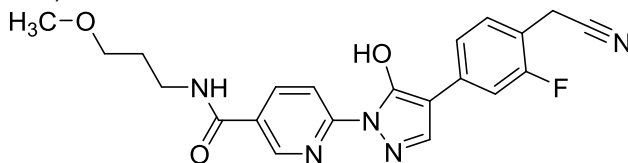
[0952] Приклад 218. 6-(4-(2-Етоксипіридин-4-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[0953]

[0954] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 213, з використанням 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід та (2-Етоксипіридин-4-іл)боринові кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 (t,  $J=7,1$  Гц, 3 H) 1,71 (quin,  $J=6,7$  Гц, 2 H) 3,18 (s, 3 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,32 (t,  $J=6,3$  Гц, 2 H) 4,22 (q,  $J=7,1$  Гц, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,40 (d,  $J=5,3$  Гц, 1 H) 7,94 (d,  $J=5,6$  Гц, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H) 8,34 - 8,42 (m, 1 H) 8,47 (br. s., 1 H) 8,61 (t,  $J=5,6$  Гц, 1 H) 8,82 (d,  $J=1,5$  Гц, 1 H) 13,42 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 398  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0955] Приклад 219. 6-(4-(4-(Ціанометил)-3-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід

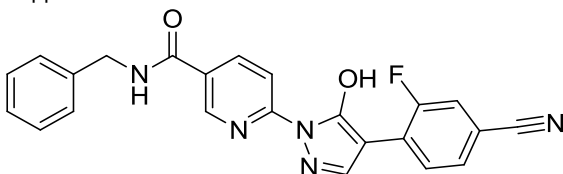


[0956]

[0957] Поєднували 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід (50 мг, 0,135 ммоль), 2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетонітрил (70,7 мг, 0,271 ммоль), дихлор[1,1'-біс(ди-т-бутилфосфіно)фероцен]паладій(II) (8,83 мг, 0,014 ммоль) та бікарбонат натрію (56,9 мг, 0,677 ммоль) у діоксані (0,60 мл) та воду (0,150 мл), нагрівали до  $110^\circ\text{C}$  у мікрохвильовому реакторі протягом 40 хв. Додавали додаткова кількість дихлор[1,1'-біс(ди-т-бутилфосфіно)фероцен]паладія (II) (10 мг) та реакційну суміш нагрівали до  $110^\circ\text{C}$  у мікрохвильовому реакторі протягом 1 год. Реакційну суміш розводили  $\text{EtOAc}$ , концентрували на Celite® та очищали в колонці з 10 г NH-силікагелю, елюювали 0-100%  $\text{EtOAc}$  у гексанах до утворення 6-(4-(4-(ціанометил)-3-фторфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід (27 мг, вихід 47,1%). MS маса/заряд 424  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0958] Поєднували 6-(4-(4-(ціанометил)-3-фторфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід (27 мг, 0,064 ммоль) та хлорид літію (27,0 мг, 0,638 ммоль) в DMA (1,0 мл) та нагрівали до  $60^\circ\text{C}$  протягом 24 год. Реакційну суміш розводили 0,2 мл  $\text{DMSO}$  та очищали за допомогою препаративної HPLC (у середовищі мурашиної кислоти) з одержанням титульної сполуки (15 мг, вихід 57,5%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 (quin,  $J=6,7$  Гц, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,30 - 3,37 (m, 2 H) 3,40 (t,  $J=6,3$  Гц, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 7,42 (br. s., 1 H) 7,52 - 8,06 (m, 2 H) 8,41 (br. s., 1 H) 8,50 - 8,82 (m, 3 H) 8,91 (d,  $J=1,5$  Гц, 1 H) 13,28 (br. s., 1 H). MS маса/заряд 410  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0959] Приклад 220. N-бензил-6-(4-(4-ціано-2-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід

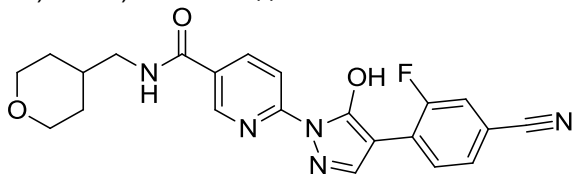


[0960]

[0961] Поєднували N-бензил-6-гідразинілнікотинамід (53,3 мг, 0,220 ммоль) та етил 2-(4-ціано-2-фторфеніл)-3-(диметиламіно)акрилат (75 мг, 0,286 ммоль) в 2-пропанолі (1 мл) та додавали оцтову кислоту (0,038 мл, 0,660 ммоль) при  $23^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували при  $23^\circ\text{C}$  протягом 18,5 годин, додавали основу Хюніга (0,230 мл, 1,320 ммоль) та реакційну суміш перемішували при  $60^\circ\text{C}$  протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до  $23^\circ\text{C}$  та концентрували за допомогою ротаційного випарювання із забезпеченням коричневого масла, яке розчиняли в  $\text{DMSO}$  (1 мл), фільтрували через 0,45 мкм гідрофільний PTFE фільтр (Millipore Millex™-ICR), ополіскували  $\text{DMSO}$  (2 x 0,5 мл) та очищали за допомогою препаративної HPLC (SunFire™ C18, 5 мкм, ID 30 мм x 75 мм) з використанням градієнта 50-80% ACN (з 0,035% TFA) у воді (з 0,05% TFA). Фракції, що містять продукт, поєднували та концентрували за допомогою ротаційного випарювання із забезпеченням брудно-білої твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрації, ополіскували водою (5 x 2 мл) та висушували in vacuo з одержанням титульної сполуки (9,1 мг, вихід 10,01%) у вигляді рудуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4,53 (d,  $J=5,81$  Гц, 2 H) 7,21 - 7,40 (m, 5 H) 7,72 (dd,  $J=8,34$ , 1,52 Гц, 1

H) 7,87 (dd, J=11,75, 1,39 Гц, 1 H) 8,29 (br. s., 1 H) 8,42 - 8,54 (m, 2 H) 8,60 (br. s., 1 H) 8,95 - 9,03 (m, 1 H) 9,29 (t, J=5,94 Гц, 1 H) 13,78 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 414,3.

[0962] Приклад 221. 6-(4-(4-Ціано-2-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



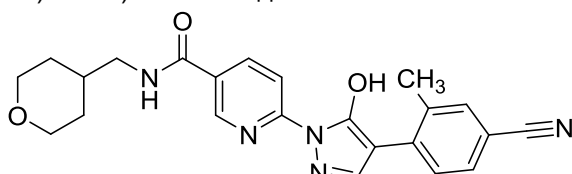
5

[0963]

[0964] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 220, з використанням 6-гідразиніл-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,22 (qd, J=12,25, 4,42 Гц, 2 H) 1,55 - 1,70 (m, 2 H) 1,81 (tdd, J=15,03, 15,03, 6,82, 3,79 Гц, 1 H) 3,20 (t, J=6,19 Гц, 2 H) 3,24 - 3,32 (m, 2 H) 3,86 (dd, J=11,24, 2,91 Гц, 2 H) 7,66 - 7,77 (m, 1 H) 7,87 (dd, J=11,87, 0,76 Гц, 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 8,35 - 8,54 (m, 2 H) 8,60 (br. s., 1 H) 8,73 (t, J=5,81 Гц, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 13,76 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 422,4.

10

[0965] Приклад 222. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



15

[0966]

[0967] Поєднували

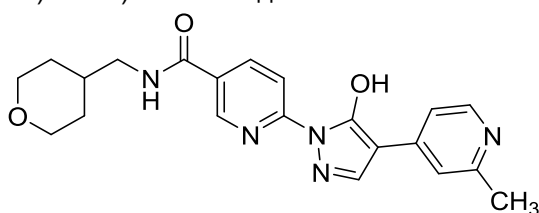
6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (25 мг, 0,063 ммоль), (4-ціано-2-метилфеніл)боринових кислот (30,5 мг, 0,190 ммоль), карбонат натрію (26,6 мг, 0,316 ммоль), та продукт приєднання PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,58 мг, 3,16 мкмоль) у діоксані (0,2 мл) та воду (0,05 мл) та продували азотом. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при високому поглинанні протягом 1 години при 110°C, охолоджували до 23°C та розводили водою (1 мл) з одержанням залишку. Залишок екстрагували EtOAc (2 x 1 мл), органічні шари поєднували, промивали сольовим розчином (0,5 мл), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували через 0,45 мкм гідрофільний PTFE фільтр (Millipore Millex<sup>TM</sup>-ICR), ополіскували EtOAc та висушували in vacuo із забезпеченням 6-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (27,3 мг, вихід 100%) у вигляді коричневого масла. MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 432,5.

25

[0968] Поєднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (27,3 мг, 0,063 ммоль) та хлорид літію (13,41 мг, 0,316 ммоль) в DMA (0,5 мл) потім нагрівали до 50°C з використанням блоку нагрівання протягом 24 годин. Додавали додаткову порцію хлориду літію (8,05 мг, 0,190 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 50°C протягом додаткових 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до 23°C, фільтрували через 0,45 мкм гідрофільний PTFE фільтр (Millipore Millex<sup>TM</sup>-ICR), ополіскували DMSO (2 x 0,5 мл) та очищали за допомогою препаративної HPLC (SunFire<sup>TM</sup> C18, 5 мкм, ID 30 мм x 75 мм) з використанням градієнта 30-60% ACN (з 0,035% TFA) у воді (з 0,05% TFA). Фракції, що містять продукт, поєднували та концентрували за допомогою ротаційного випарювання із забезпеченням брудно-білої твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрації, ополіскували водою (5 x 2 мл) та висушували in vacuo з одержанням титульної сполуки (8,2 мг, вихід 31,0%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 - 1,28 (m, 2 H) 1,58 - 1,67 (m, 2 H) 1,75 - 1,86 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 3,20 (t, J=6,32 Гц, 2 H) 3,27 (td, J=11,75, 2,02 Гц, 2 H) 3,81 - 3,90 (m, 2 H) 7,60 - 7,69 (m, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,05 - 8,25 (m, 1 H) 8,35 - 8,45 (m, 1 H) 8,69 - 8,80 (m, 1 H) 8,89 - 8,95 (m, 1 H) 13,21 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 418,5.

30

[0969] Приклад 223. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід

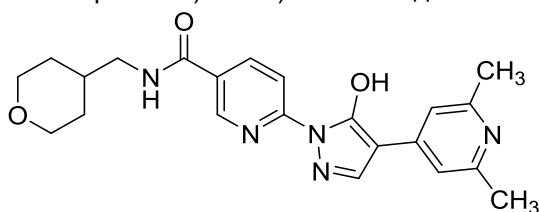


[0970]

[0971] Поєднували 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (25 мг, 0,063 ммоль), (2-метилпіридин-4-іл)боринову кислоту (26,0 мг, 0,190 ммоль), бікарбонат натрію (26,6 мг, 0,316 ммоль), та продукт приєднання  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (2,58 мг, 3,16 мкмоль) у діоксані (0,2 мл) та воду (0,05 мл) та продували азотом. Суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при високому поглинанні протягом 1 години при 110°C. Додавали додаткові порції (2-метоксипіридин-4-іл)боринової кислоти (26,0 мг, 0,190 ммоль), бікарбонату натрію (26,6 мг, 0,316 ммоль), продукту приєднання  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (2,58 мг, 3,16 мкмоль), діоксану (0,1 мл) та води (0,025 мл) та реакційну суміш знову нагрівали в мікрохвильовому реакторі при високому поглинанні протягом 1 години при 110°C, потім охолоджували до 23°C та розводили водою (1 мл) з одержанням залишку, який екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2 x 1 мл), органічні шари поєднували, промивали сольовим розчином (0,5 мл), висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували через 0,45 мкм гідрофільний PTFE фільтр (Millipore Millex<sup>TM</sup>-ICR), ополіскували  $\text{EtOAc}$  та висушували in vacuo з забезпеченням неопрацьованого 6-(5-метокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинаміду (25,8 мг, вихід 100%) у вигляді коричневого масла. MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  408,5.

[0972] Поєднували 6-(5-метокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (25,8 мг, 0,063 ммоль) та хлорид літію (13,42 мг, 0,317 ммоль) в DMA (0,5 мл) та потім нагрівали до 50°C з використанням блоку нагрівання протягом 2 днів. Додавали додаткову порцію хлориду літію (13,42 мг, 0,317 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 17 годин. Реакційну суміш охолоджували до 23°C, фільтрували через 0,45 мкм гідрофільний PTFE фільтр (Millipore Millex<sup>TM</sup>-lcr), ополіскували DMSO (2 x 0,5 мл) та очищали за допомогою препаративної HPLC (Sunfire<sup>TM</sup> C18, 5 мкм, ID 30 мм x 75 мм) з використанням градієнта 10-40% ACN (з 0,035% TFA) у воді (з 0,05% TFA) з одержанням залишку. Залишок розчиняли в DMSO, фільтрували через 0,45 мкм гідрофільний PTFE фільтр (Millipore Millex<sup>TM</sup>-lcr), ополіскували DMSO та знову очищали за допомогою препаративної HPLC (Sunfire<sup>TM</sup> C18, 5 мкм, ID 30 мм x 75 мм) з використанням ізократичного способу 17% ACN (з 0,05% TFA) у воді (з 0,05% TFA) з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з TFA (6,2 мг, вихід 19,30%) у вигляді зеленого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 - 1,26 (m, 2 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,77 - 1,84 (m, 1 H) 2,51 (br. s., 3 H) 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 3,24 - 3,32 (m, 2 H) 3,83 - 3,88 (m, 2 H) 7,77 - 8,07 (m, 2 H) 8,07 - 8,22 (m, 1 H) 8,22 - 8,30 (m, 1 H) 8,36 - 8,44 (m, 1 H) 8,58 - 8,67 (m, 1 H) 8,67 - 8,81 (m, 1 H) 8,81 - 8,92 (m, 1 H) 13,58 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  394,5.

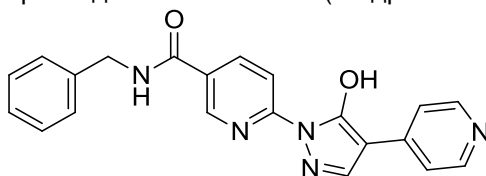
[0973] Приклад 224. 6-(4-(2,6-Диметилпіридин-4-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



[0974]

[0975] Титульну сполуку у вигляді солі з TFA одержували способом, подібним до прикладу 222, з використанням 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинаміду та (2,6-диметилпіридин-4-іл)боринової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 - 1,27 (m, 2 H) 1,57 - 1,67 (m, 2 H) 1,77 - 1,86 (m, 1 H) 2,57 (br. s., 6 H) 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 3,24 - 3,32 (m, 2 H) 3,79 - 3,92 (m, 2 H) 8,06 (br. s., 2 H) 8,42 - 8,60 (m, 2 H) 8,72 - 8,86 (m, 2 H) 8,86 - 8,97 (m, 1 H) 14,03 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  408,5.

[0976] Приклад 225. N-бензил-6-(5-гідрокси-4-(піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинамід

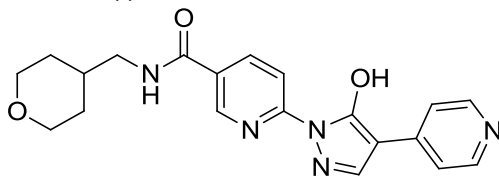


[0977]

[0978] Поєднували етил 3-(диметиламіно)-2-(піридин-4-іл)акрилат (40,0 мг, 0,182 ммоль) та N-бензил-6-гідразинілнікотинамід (33,8 мг, 0,140 ммоль) в 2-пропанолі (0,698 мл) та перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Потім додавали основу Хюніга (0,219 мл, 1,257 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при 50°C. Реакційну суміш потім очищали за допомогою препаративної HPLC (Sunfire<sup>TM</sup> C18, 5 мкм, ID 30

мм х 75 мм), елюючи ACN (з 0,035% TFA) у воді (з 0,05% TFA) з одержанням титульної сполуки (18,5 мг, 35,7%) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,58 (d,  $J=5,8$  Гц, 2 H) 7,33 (dq,  $J=8,5, 4,3$  Гц, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 4 H) 8,28 (d,  $J=6,3$  Гц, 2 H) 8,45 (d,  $J=7,1$  Гц, 2 H) 8,49 - 8,58 (m, 2 H) 8,63 (s, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 9,33 (t,  $J=5,9$  Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  372,4.

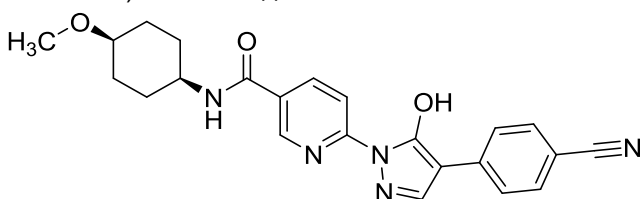
[0979] Приклад 226. 6-(5-Гідрокси-4-(піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



[0980]

[0981] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 225, з використанням 6-гідразиніл-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамиду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,04 - 1,36 (m, 3 H) 1,62 (d,  $J=12,4$  Гц, 2 H) 1,73 - 1,90 (m, 1 H) 3,19 (t,  $J=6,2$  Гц, 2 H) 3,86 (dd,  $J=11,0, 2,4$  Гц, 2 H) 8,23 (d,  $J=6,3$  Гц, 2 H) 8,40 - 8,53 (m, 4 H) 8,62 (s, 1 H) 8,74 (t,  $J=5,7$  Гц, 1 H) 8,88 (s, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  380,4.

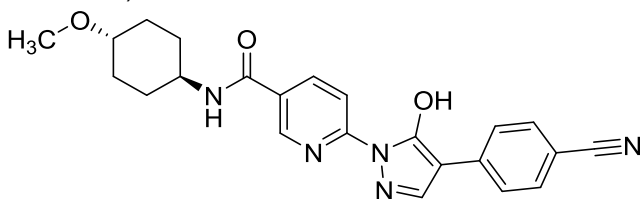
[0982] Приклад 227. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)нікотинамід



[0983]

[0984] Поєднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (100 мг, 0,327 ммоль), (1s,4s)-4-метоксициклогексанамін, HCl (81 мг, 0,490 ммоль), та N1-((етиліміно)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діамін, HCl (94 мг, 0,490 ммоль) в DMF (1,555 мл). Потім додавали 1 H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ол, воду (75 мг, 0,490 ммоль) та основу Хюніга (0,171 мл, 0,980 ммоль) та перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкисляли від pH 5 з одержанням твердої речовини. Тверду речовину промивали 50 мл MeOH та 50 мл гексану та потім висушували з одержанням титульної сполуки (95,3 мг, 66,4%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,24 (br. s., 2 H) 1,39 (d,  $J=14,7$  Гц, 2 H) 1,89 (br. s., 2 H) 2,05 (d,  $J=10,9$  Гц, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,35 (br. s., 2 H) 7,80 (d,  $J=8,3$  Гц, 2 H) 8,82 - 8,96 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418,4.

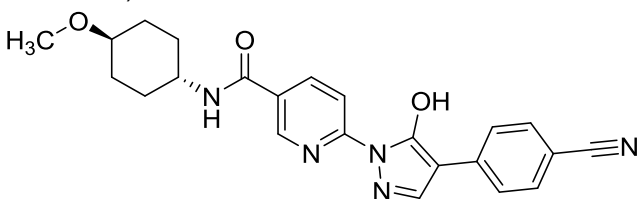
[0985] Приклад 228. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)нікотинамід



[0986]

[0987] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)циклопропанаміну з одержанням титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,59 - 0,83 (m, 4 H) 1,18 - 1,45 (m, 2 H) 1,54 - 1,78 (m, 3 H) 3,23 (t,  $J=11,2$  Гц, 2 H) 3,86 (dd,  $J=11,0, 3,7$  Гц, 2 H) 7,79 (d,  $J=8,6$  Гц, 3 H) 8,14 (d,  $J=6,1$  Гц, 2 H) 8,41 (d,  $J=6,8$  Гц, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  430,5.

[0988] Приклад 229. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)нікотинамід



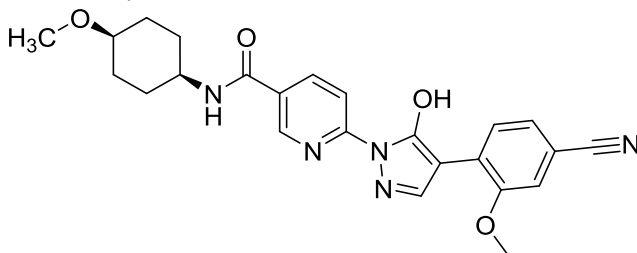
[0989]

[0990] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням (1r,4r)-4-метоксициклогексанаміну, HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,24 (br. s., 2 H) 1,39



(d, J=14,7 Гц, 2 H) 1,89 (br. s., 2 H) 2,05 (d, J=10,9 Гц, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,35 (br.s., 2 H) 7,80 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 8,82 - 8,96 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418,4.

[0991] Приклад 230. 6-(4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)нікотинамід



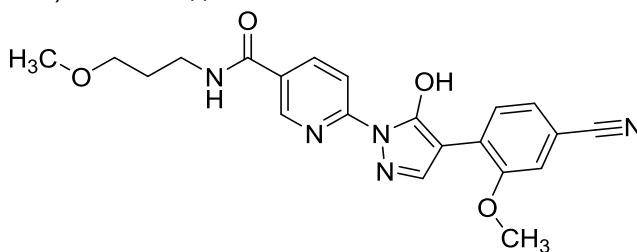
5

[0992]

[0993] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (1s,4s)-4-метоксициклогексанаміну, HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,42 - 1,54 (m, 2 H) 1,55 - 1,69 (m, 4 H) 1,90 (s, 1 H) 1,88 (s, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,38 (br. s., 1 H) 3,87 (br.s., 1 H) 3,96 (s, 3 H) 7,33 - 7,59 (m, 2 H) 8,44 (t, J=7,1 Гц, 3 H) 8,68 (br. s., 1 H) 8,91 (s, 1 H) 13,40 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  448,5.

10

[0994] Приклад 231. 6-(4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



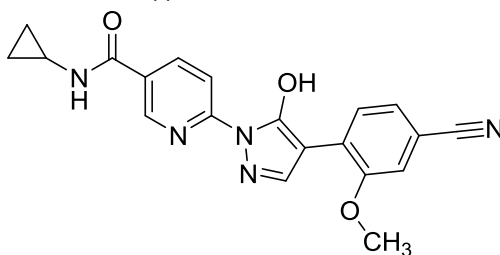
15

[0995]

[0996] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-метоксипропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,66 - 1,88 (m, 3 H) 3,25 (s, 5 H) 3,96 (s, 5 H) 7,33 - 7,56 (m, 3 H) 8,31 - 8,56 (m, 1 H) 8,70 (br. s., 1 H) 8,91 (s, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  408,4.

20

[0997] Приклад 232. 6-(4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропілнікотинамід

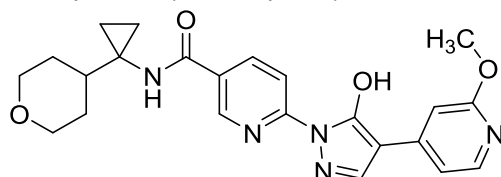


[0998]

[0999] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та циклопропанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,61 (br. s., 2 H) 0,67 - 0,80 (m, 2 H) 2,78 - 2,93 (m, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 7,37 - 7,55 (m, 2 H) 8,38 (d, J=7,6 Гц, 1 H) 8,46 (br. s., 1 H) 8,59 (br. s., 1 H) 8,68 (br. s., 1 H) 8,75 (br. s., 1 H) 8,89 (s, 1 H) 13,40 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  376,4.

25

[01000] Приклад 233. 6-(5-Гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)циклопропіл)нікотинамід



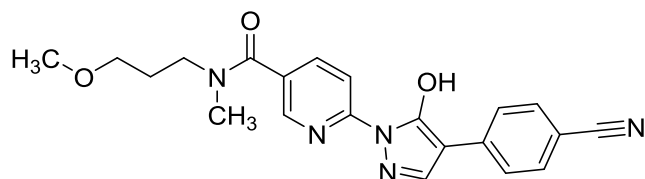
30

[01001]

[01002] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)циклопропанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,82 - 1,03 (m, 5

H) 1,25 (s, 1 H) 1,45 - 1,67 (m, 3 H) 1,74 (d, J=12,4 Гц, 2 H) 3,37 (t, J=11,6 Гц, 2 H) 4,03 (dd, J=11,4, 3,5 Гц, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 7,22 (s, 1 H) 7,31 (d, J=6,1 Гц, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,13 (d, J=6,1 Гц, 1 H) 8,37 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1 H) 8,83 (d, J=1,8 Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  436,4.

5 [01003] Приклад 234. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)-N-метилнікотинамід

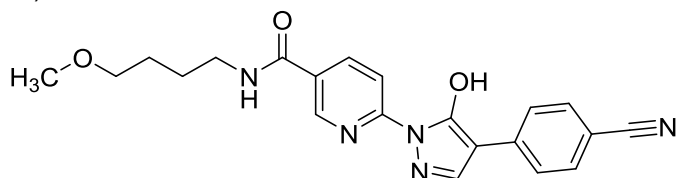


[01004]

[01005] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 3-метокси-N-метилпропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,66 - 1,94 (m, 3 H) 2,98 (s, 4 H) 3,11 (br. s., 2 H) 3,22 (br. s., 1 H) 3,27 (br. s., 2 H) 3,51 (br. s., 1 H) 7,80 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 8,02 - 8,23 (m, 4 H) 8,54 (d, J=9,3 Гц, 2 H) 8,68 (br. s., 1 H) 13,53 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  392,4.

10

[01006] Приклад 235. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутил)нікотинамід

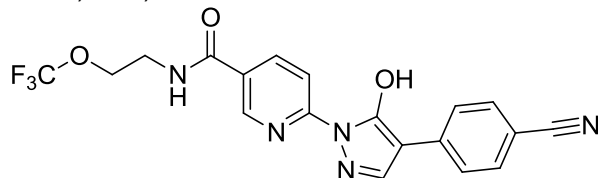


[01007]

[01008] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 4-метоксибутан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,51 - 1,65 (m, 4 H) 3,23 (s, 3 H) 3,28 - 3,40 (m, 8 H) 7,80 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 2 H) 8,42 (d, J=6,8 Гц, 1 H) 8,70 (t, J=5,4 Гц, 2 H) 8,86 - 8,97 (m, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  392,4.

15

20 [01009] Приклад 236. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(трифторметокси)етил)нікотинамід

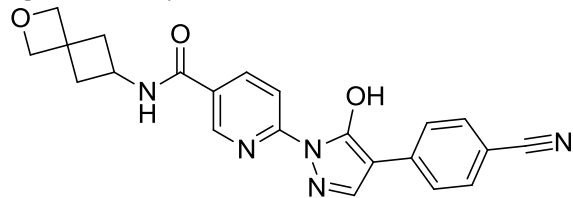


[01010]

[01011] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 2-(трифторметокси)етанаміну, HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,62 (q, J=5,3 Гц, 2 H) 4,24 (t, J=5,3 Гц, 2 H) 7,80 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 8,15 (br. s., 2 H) 8,43 (d, J=7,6 Гц, 1 H) 8,69 (br. s., 1 H) 8,91 - 8,96 (m, 1 H) 9,00 (t, J=5,3 Гц, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418,3.

25

[01012] Приклад 237. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-оксаспіро[3.3]гептан-6-іл)нікотинамід

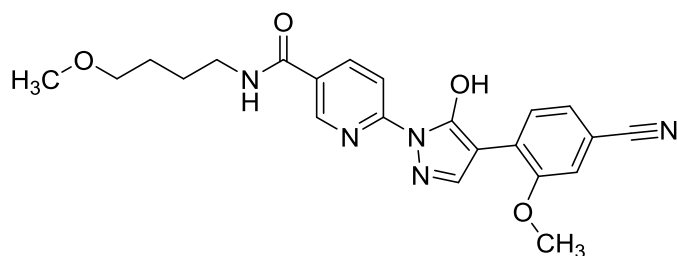


[01013]

[01014] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 2-оксаспіро[3.3]гептан-6-аміну, HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,13 - 2,25 (m, 2 H) 2,49 - 2,59 (m, 2 H) 4,08 - 4,27 (m, 1 H) 4,46 (s, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 7,69 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 8,06 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 8,30 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,71 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 8,81 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 13,46 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  402,4.

30

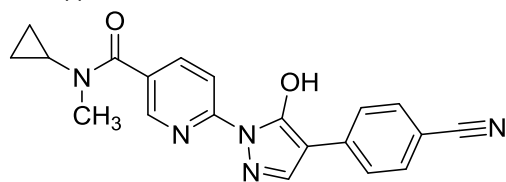
35 [01015] Приклад 238. 6-(4-(4-Ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутил)нікотинамід



[01016]

[01017] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 4-метоксибутан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,50 - 1,63 (m, 4 H) 3,23 (s, 3 H) 3,27 - 3,41 (m, 8 H) 3,91 (br. s., 3 H) 7,28 (br. s., 2 H) 8,14 (s, 1 H) 8,20 (br. s., 1 H) 8,26 (d,  $J=2,3$  Гц, 1 H) 8,56 (t,  $J=5,4$  Гц, 2 H) 8,80 (d,  $J=6,3$  Гц, 1 H) 8,86 (br. s., 1 H) 12,97 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  422,4.

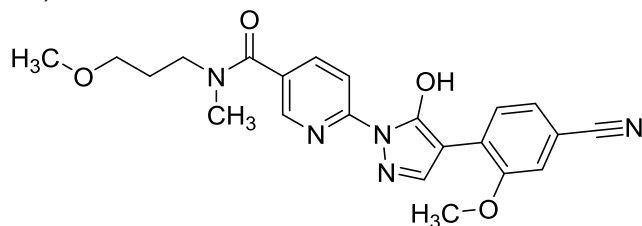
[01018] Приклад 239. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропіл-N-метилнікотинамід



[01019]

[01020] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням N-метилциклопропанаміну, HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,47 (br. s., 2 H) 0,54 - 0,74 (m, 2 H) 3,02 (s, 4 H) 7,80 (d,  $J=8,6$  Гц, 2 H) 8,15 (br. s., 2 H) 8,21 (d,  $J=7,1$  Гц, 1 H) 8,48 (br. s., 1 H) 8,65 (br. s., 2 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  360,3.

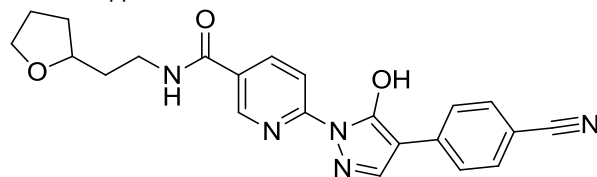
[01021] Приклад 240. 6-(4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)-N-метилнікотинамід



[01022]

[01023] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-метокси-N-метилпропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,76 - 2,04 (m, 2 H) 3,09 (d,  $J=7,3$  Гц, 3 H) 3,21 (s, 2 H) 3,36 (s, 2 H) 3,43 - 3,56 (m, 2 H) 3,65 (t,  $J=6,9$  Гц, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 8,05 (br. s., 1 H) 8,28 - 8,64 (m, 3 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  422,4.

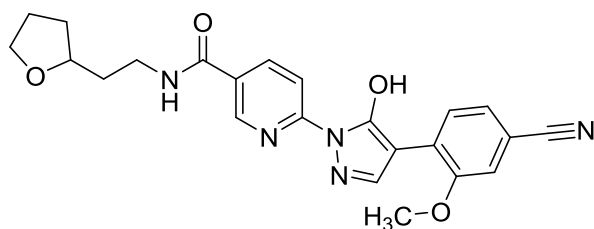
[01024] Приклад 241. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)етил)нікотинамід



[01025]

[01026] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 2-(тетрагідрофуран-2-іл)етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 - 1,51 (m, 1 H) 1,65 - 1,91 (m, 4 H) 1,99 (dddd,  $J=11,8, 8,2, 6,6, 5,2$  Гц, 1 H) 3,23 - 3,47 (m, 3 H) 3,52 - 3,68 (m, 1 H) 3,71 - 3,89 (m, 2 H) 7,79 (d,  $J=8,6$  Гц, 2 H) 8,10 - 8,18 (m, 2 H) 8,41 (d,  $J=7,1$  Гц, 1 H) 8,60 - 8,75 (m, 2 H) 8,86 - 8,95 (m, 1 H) 13,54 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  404,4.

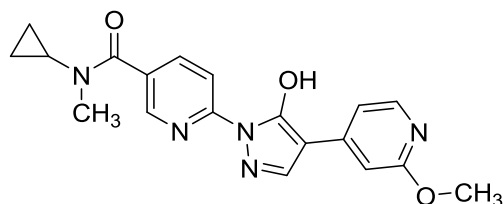
[01027] Приклад 242. 6-(4-(4-ціано-2-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)етил)нікотинамід



[01028]

[01029] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-(тетрагідрофуран-2-іл)етанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,26 - 1,46 (m, 1 H) 1,66 (q, J=6,9 Гц, 2 H) 1,70 - 1,82 (m, 2 H) 1,85 - 2,03 (m, 1 H) 3,29 - 3,39 (m, 2 H) 3,47 - 3,60 (m, 1 H) 3,65 - 3,77 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 7,35 (br. s., 1 H) 7,42 (d, J=4,8 Гц, 1 H) 7,98 (d, J=5,6 Гц, 1 H) 8,28 - 8,35 (m, 1 H) 8,37 (br. s., 1 H) 8,53 (br. s., 1 H) 8,63 (t, J=5,4 Гц, 1 H) 8,77 - 8,87 (m, 1 H) 13,47 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 410,3.

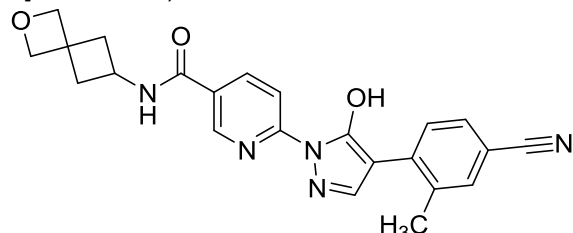
[01030] Приклад 243. N-циклопропіл-6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-N-метилнікотинамід



[01031]

[01032] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(5-гідрокси-4-(2-метоксипіридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N-метилциклопропанаміну, HCl. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,40 (br. s., 2 H) 0,47 - 0,60 (m, 2 H) 2,95 (s, 5 H) 3,81 (s, 3 H) 7,39 (br. s., 1 H) 7,47 (d, J=4,5 Гц, 1 H) 8,01 (d, J=5,6 Гц, 1 H) 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,34 (br. s., 1 H) 8,57 (br. s., 2 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 366,3.

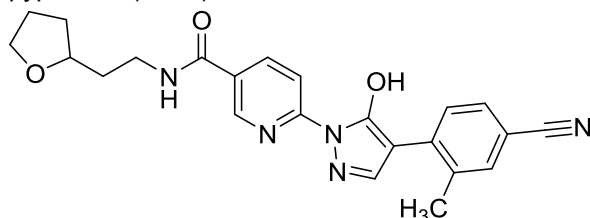
[01033] Приклад 244. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-оксаспіро[3.3]гептан-6-іл)нікотинамід



[01034]

[01035] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-оксаспіро[3.3]гептан-6-аміну, HCl. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,13 - 2,26 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,48 - 2,60 (m, 2 H) 4,18 (sxt, J=8,0 Гц, 1 H) 4,46 (s, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 7,55 - 7,62 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,72 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,33 (br. s., 2 H) 8,73 (d, J=7,3 Гц, 1 H) 8,82 (t, J=1,5 Гц, 1 H) 13,10 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 416,3.

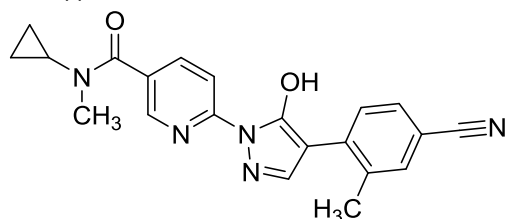
[01036] Приклад 245. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(тетрагідрофуран-2-іл)етил)нікотинамід



[01037]

[01038] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 2-(тетрагідрофуран-2-іл)етанаміну та 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,21 - 1,29 (m, 1 H) 1,37 - 1,51 (m, 1 H) 1,68 - 1,89 (m, 4 H) 1,99 (dddd, J=11,8, 8,2, 6,6, 5,2 Гц, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,26 - 3,47 (m, 3 H) 3,61 (td, J=7,9, 6,4 Гц, 1 H) 3,70 - 3,88 (m, 2 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,71 - 7,81 (m, 2 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,41 (d, J=6,3 Гц, 1 H) 8,72 (t, J=5,4 Гц, 1 H) 8,88 - 8,95 (m, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 418,4.

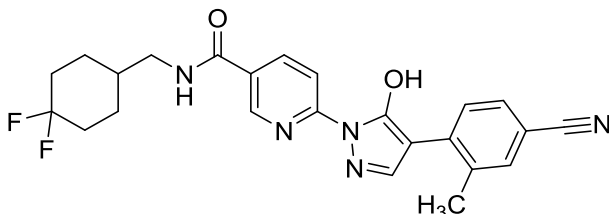
[01039] Приклад 246. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-циклопропіл-N-метилнікотинамід



[01040]

[01041] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N-метилциклопропанаміну, HCl.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,40 (br. s., 2 H) 0,47 - 0,63 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,95 (s, 4 H) 7,58 (d,  $J=8,1$  Гц, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,73 (d,  $J=7,8$  Гц, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 1 H) 8,30 (d,  $J=8,3$  Гц, 1 H) 8,58 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  374,3.

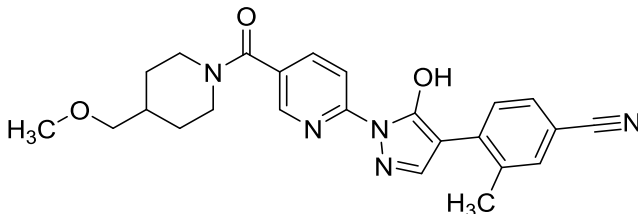
[01042] Приклад 247. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((4,4-дифторциклогексил)метил)нікотинамід



[01043]

[01044] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (4,4-дифторциклогексил)метанаміну гідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,09 - 1,25 (m, 2 H) 1,60 - 1,82 (m, 5 H) 1,95 (d,  $J=8,1$  Гц, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 3,15 (t,  $J=6,3$  Гц, 2 H) 7,59 (d,  $J=7,6$  Гц, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,36 (br. s., 1 H) 8,70 (br. s., 1 H) 8,82 - 8,88 (m, 1 H) 13,16 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  452,5.

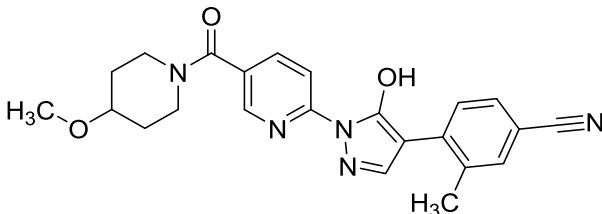
[01045] Приклад 248. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-(метоксиметил) піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01046]

[01047] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 4-(метоксиметил)піперидину гідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,10 (qd,  $J=12,3, 4,0$  Гц, 2 H) 1,59 (br. s., 1 H) 1,67 (br. s., 1 H) 1,70 - 1,85 (m, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 2,74 (br. s., 1 H) 3,14 (d,  $J=6,3$  Гц, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,57 (br. s., 1 H) 4,41 (br. s., 1 H) 7,57 (dd,  $J=8,0, 1,4$  Гц, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,74 (d,  $J=8,1$  Гц, 1 H) 7,96 (dd,  $J=8,6, 2,3$  Гц, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 1 H) 8,31 (d,  $J=8,3$  Гц, 1 H) 8,42 - 8,47 (m, 1 H) 13,03 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  432,5.

[01048] Приклад 249. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-(метоксипіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

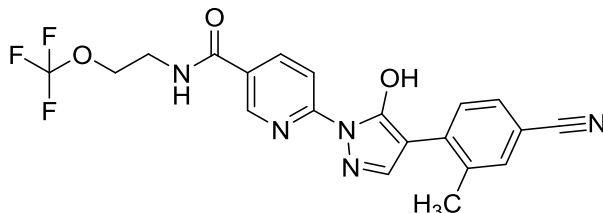


[01049]

[01050] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 4-метоксипіперидину гідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,14 - 1,32 (m, 3 H) 1,63 - 1,93 (m, 5 H) 1,96 - 2,10 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 3,22 (t,  $J=6,3$  Гц, 2 H) 7,67 (d,  $J=7,6$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H)

7,81 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 8,43 (br. s., 1 H) 8,57 (br. s., 1 H) 8,78 (br. s., 1 H) 8,91 - 8,94 (m, 1 H) 13,25 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418,4.

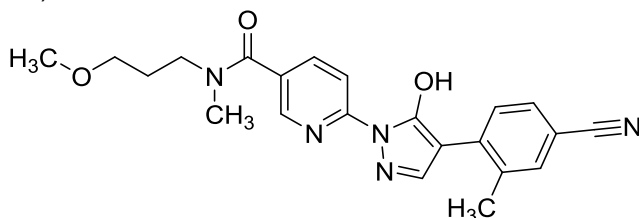
[01051] Приклад 250. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(трифторметокси)етил)нікотинамід



5 [01052]

[01053] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-(трифторметокси)етанаміну гідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,36 (s, 3 H) 3,55 (q, J=5,3 Гц, 2 H) 4,16 (t, J=5,3 Гц, 2 H) 7,59 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,71 (br. s., 1 H) 8,14 (br. s., 1 H) 8,36 (d, J=7,3 Гц, 1 H) 8,84 - 8,88 (m, 1 H) 8,93 (t, J=4,4 Гц, 1 H) 13,18 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  432,4.

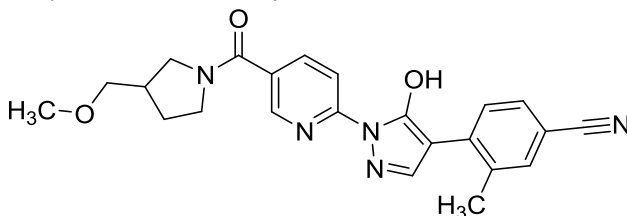
[01054] Приклад 251. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)-N-метилнікотинамід



15 [01055]

[01056] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-метокси-N-метилпропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,62 - 1,84 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 3,04 (br. s., 1 H) 3,14 - 3,21 (m, 3 H) 7,59 (dd, J=8,1, 1,5 Гц, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,72 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,95 - 8,04 (m, 1 H) 8,05 - 8,09 (m, 1 H) 8,30 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,46 (d, J=9,9 Гц, 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  406,4.

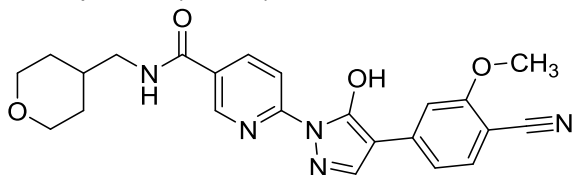
[01057] Приклад 252. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(3-(метоксиметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрil



25 [01058]

[01059] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 227, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-(метоксиметил)піролідину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,51 - 1,66 (m, 1 H) 1,83 - 1,99 (m, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 3,14 (s, 1 H) 3,22 (s, 2 H) 3,37 - 3,62 (m, 4 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,74 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 8,03 - 8,15 (m, 2 H) 8,31 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,55 - 8,62 (m, 1 H) 13,07 (br. s., 1 H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  418,4.

[01060] Приклад 253. 6-(4-(4-ціано-3-метоксифеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



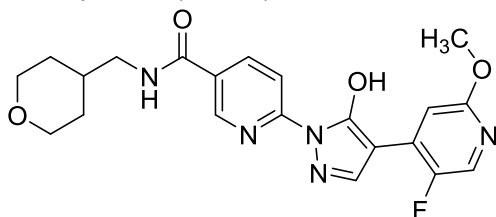
35 [01061]

[01062]

[01063] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 213, з використанням 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (50 мг, 0,127 ммоль), (4-ціано-3-метоксифеніл)бориної кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР

(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,14 (d, J=10,6 Гц, 2 H) 1,55 (d, J=11,9 Гц, 3 H) 3,11 (br. s., 2 H) 3,72 - 3,90 (m, 7 H) 6,47 (s, 1 H) 7,41 (d, J=15,4 Гц, 3 H) 7,77 (br. s., 1 H) 8,03 - 8,23 (m, 3 H) 8,41 - 8,60 (m, 2 H) 8,77 (br. s., 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 434,4.

[01064] Приклад 254. 6-(4-(5-Фтор-2-метоксипіридин-4-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід

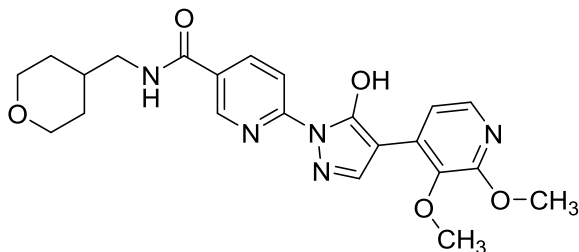


[01065]

[01066] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 213, з використанням

6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (60,0 мг, 0,152 ммоль), (5-фтор-2-метоксипіридин-4-іл)бороїнової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,15 (qd, J=12,3, 4,4 Гц, 2 H) 1,55 (d, J=12,9 Гц, 2 H) 1,74 (ddt, J=11,1, 7,4, 3,9, 3,9 Гц, 1 H) 3,13 (t, J=6,3 Гц, 2 H) 3,74 - 3,82 (m, 5 H) 7,74 (d, J=4,8 Гц, 1 H) 8,03 (d, J=3,0 Гц, 1 H) 8,16 (d, J=2,5 Гц, 1 H) 8,30 - 8,45 (m, 2 H) 8,66 (t, J=5,7 Гц, 1 H) 8,84 (d, J=1,3 Гц, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 428,5.

[01067] Приклад 255. 6-(4-(2,3-Диметоксипіридин-4-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід



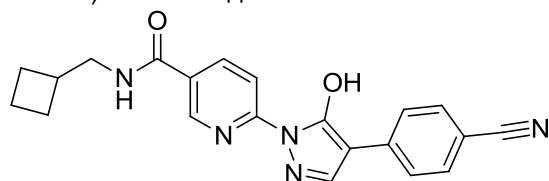
[01068]

[01069] Поєднували 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (60,0 мг, 0,152 ммоль), (2,3-диметоксипіридин-4-іл)бороїнову кислоту (41,7 мг, 0,228 ммоль), продукт приєднання PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,20 мг, 7,59 мкмоль) та бікарбонат натрію (63,8 мг, 0,759 ммоль) у діоксані (1139 мкл) та воду (380 мкл) та нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 60 хвилин при 110°C. Реакційну суміш розводили 150 мл EtOAc та промивали 1 N HCl. Органічні шари збирали, висушували із сульфатом натрію та концентрували до залишку, який очищали в колонці з 60 г силікагелю та елюювали гексанами та EtOAc з одержанням 6-(4-(2,3-диметоксипіридин-4-іл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (29,4 мг, 42,7%) у вигляді жовтого масла. MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 454,4.

[01070] Поєднували 6-(4-(2,3-диметоксипіридин-4-іл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (0,029 г, 0,064 ммоль) та хлорид літію (0,014 г, 0,320 ммоль) в DMA (0,639 мл) та нагрівали до 50°C протягом 16 годин. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (Sunfire<sup>TM</sup> C18, 5 мкм, ID 30 мм x 75 мм), елюючи ACN (з 0,1% гідроксидом амонію) у воді (з 0,1% гідроксидом амонію) з одержанням титульної сполуки (7,3 мг, 26,0%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,05 - 1,23 (m, 2 H) 1,49 - 1,58 (m, 2 H) 1,74 (ttt, J=11,1, 11,1, 7,3, 7,3, 3,7, 3,7 Гц, 1 H) 2,01 (s, 1 H) 3,08 - 3,13 (m, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,77 (d, J=2,8 Гц, 1 H) 3,80 (s, 4 H) 7,07 (br. s., 1 H) 7,63 (d, J=5,3 Гц, 1 H) 8,04 - 8,09 (m, 2 H) 8,19 (dd, J=8,8, 2,3 Гц, 1 H) 8,45 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 8,53 (t, J=5,8 Гц, 1 H) 8,78 (d, J=2,0 Гц, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 440,5.

[01071] Поєднували 6-(4-(3-ціано-4-фторфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)нікотинамід (32 мг, 0,073 ммоль) та хлорид літію (15,58 мг, 0,367 ммоль) в DMA (0,735 мл) та нагрівали до 50°C протягом 16 годин. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (Sunfire<sup>TM</sup> C18, 5 мкм, ID 30 мм x 75 мм), елюючи ACN (з 0,1% гідроксидом амонію) у воді (з 0,1% гідроксидом амонію) з одержанням титульної сполуки (14,6 мг, 47,1%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,14 (qd, J=12,3, 4,3 Гц, 2 H) 1,57 (s, 1 H) 1,53 (s, 1 H) 1,74 (ddd, J=11,1, 7,3, 3,9 Гц, 1 H) 3,09 - 3,14 (m, 3 H) 3,79 (dd, J=11,2, 2,7 Гц, 2 H) 7,05 (br. s., 1 H) 7,37 (t, J=9,1 Гц, 1 H) 8,15 - 8,28 (m, 3 H) 8,33 (dd, J=6,3, 2,3 Гц, 1 H) 8,45 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 8,57 (t, J=5,7 Гц, 1 H) 8,80 (d, J=1,8 Гц, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 422,4.

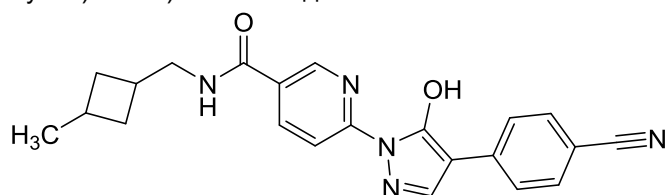
[01072] Приклад 256. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(циклобутилметил)нікотинамід



[01073]

5 [01074] Поеднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (200 мг, 0,654 ммоль) та HATU (372 мг, 0,98 ммоль) в DMF (3мол), додавали триетиламін (198 мг, 1,961 ммоль). Потім додавали циклобутилметанамін (0,784 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням титульної сполуки у вигляді твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,70-8,65 (m, 2H), 8,45-8,40 (m, 2H), 8,13 (d, J=7,6Гц, 2H), 7,78 (d, J=7,6Гц, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 374,1.

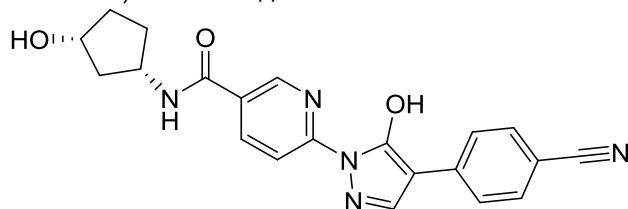
10 [01075] Приклад 257. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((3-метилциклобутил)метил)нікотинамід



[01076]

15 [01077] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням (3-метилциклобутил)метанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,67-8,61 (m, 2H), 8,44-8,39 (m, 2H), 8,12 (d, J=8,0Гц, 2H), 7,77 (d, J=8,0Гц, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,16-2,14 (m, 2H), 1,90-1,89 (m, 1H), 1,66-1,65 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 1H), 1,09-0,99 (m, 3H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 388,1.

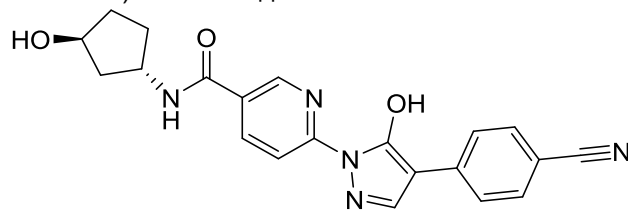
20 [01078] Приклад 258. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,3r)-3-гідроксициклопентил)нікотинамід



[01079]

25 [01080] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням (1r,3s)-3-аміноциклопентанолу. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,89 (s, 1H), 8,63-8,57 (m, 2H), 8,41 (d, J=6,8Гц, 2H), 8,11 (d, J=7,6Гц, 2H), 7,77 (d, J=7,6Гц, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 390,1.

[01081] Приклад 259. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,3s)-3-гідроксициклопентил)нікотинамід

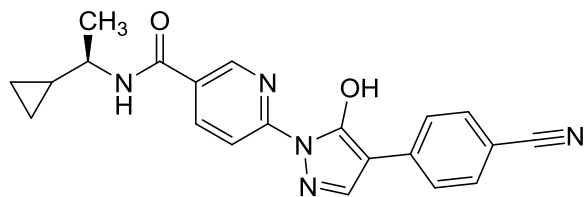


[01082]

30 [01083] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням (1s,3s)-3-аміноциклопентанолу. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,54-8,40 (m, 3H), 8,13 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,78 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 2H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 390,2.

35 [01084] Приклад 260. (S)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-циклопропілетил)нікотинамід

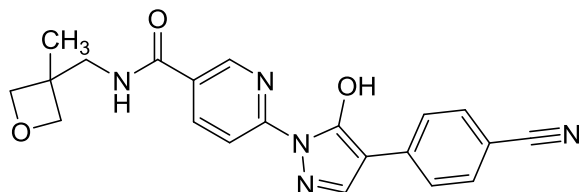




[01085]

[01086] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням (R)-1-циклопропілетанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61-8,43 (m, 3H), 8,13 (d,  $J=8,0$ Гц, 2H), 7,79 (d,  $J=8,0$ Гц, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 1,24 (d,  $J=6,8$ Гц, 3H), 1,01-0,99 (m, 1H), 0,54-0,45 (m, 1H), 0,44-0,36 (m, 1H), 0,32-0,30 (m, 1H), 0,24-0,21 (m, 1H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  374,1.

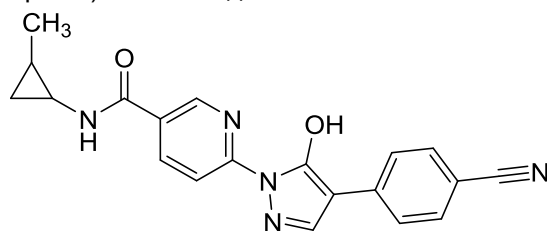
[01087] Приклад 261. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((3-метилоксетан-3-іл)метил)нікотинамід



[01088]

[01089] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням (3-метилоксетан-3-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,92 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50-8,42 (m, 2H), 8,13 (d,  $J=8,0$ Гц, 2H), 7,78 (d,  $J=8,0$ Гц, 2H), 4,49 (d,  $J=6,0$ Гц, 2H), 4,22 (d,  $J=6,0$ Гц, 2H), 3,51 (d,  $J=6,0$ Гц, 2H), 1,28 (s, 3H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  390,1.

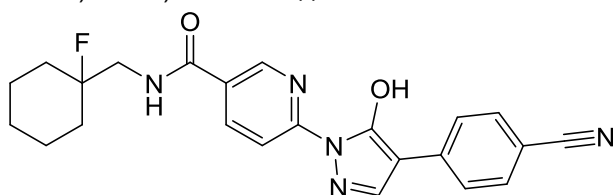
[01090] Приклад 262. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метилциклопропіл)нікотинамід



[01091]

[01092] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням 2-метилциклопропанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,90 (s, 1H), 8,64-8,61 (m, 2H), 8,45-8,35 (m, 2H), 8,12 (d,  $J=8,0$ Гц, 2H), 7,77 (d,  $J=8,0$ Гц, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,07 (d,  $J=6,0$ Гц, 3H), 0,98-0,95 (m, 1H), 0,78-0,76 (m, 1H), 0,53-0,51 (m, 1H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  360,1.

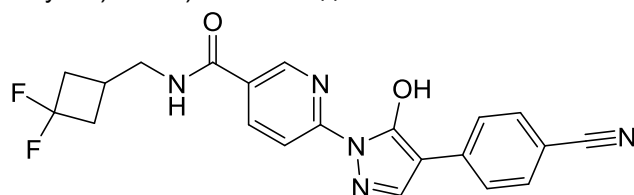
[01093] Приклад 263. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-фторциклогексил)метил)нікотинамід



[01094]

[01095] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням (1-фторциклогексил)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,95 (s, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53-8,40 (m, 2H), 8,13 (d,  $J=8,4$ Гц, 2H), 7,78 (d,  $J=8,4$ Гц, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 7H), 1,29-1,21 (m, 1H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  420,1.

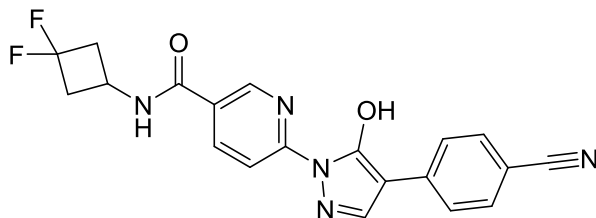
[01096] Приклад 264. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((3,3-дифторциклобутил)метил)нікотинамід



[01097]

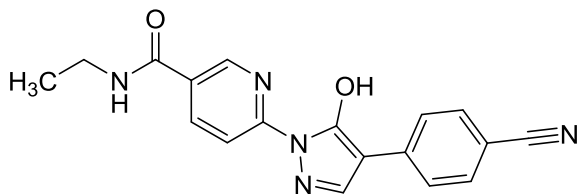
[01098] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням (3,3-дифторциклобутил)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8,91 (s, 1H), 8,84-8,81 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46-8,39 (m, 2H), 8,13 (d,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2H), 7,78 (d,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 3H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  410,1.

5 [01099] Приклад 265. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3,3-дифторциклобутил)нікотинамід



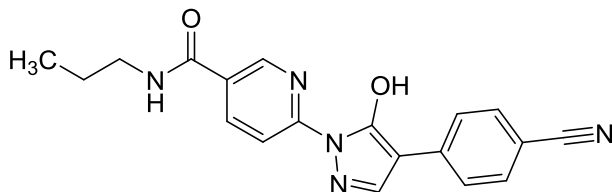
[01100]  
[01101] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням 3,3-дифторциклобутанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9,06 (d,  $J=6,4\text{Гц}$ , 1H), 8,91 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50-8,40 (m, 2H), 8,14 (d,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2H), 7,79 (d,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2H), 4,33-4,26 (m, 1H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  396,1.

[01102] Приклад 266. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-етилнікотинамід



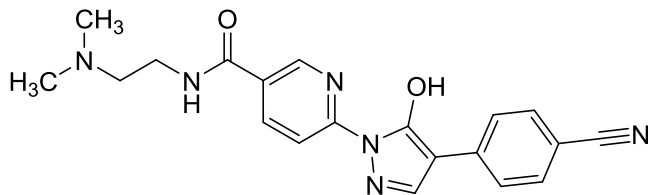
[01103]  
[01104] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8,90 (s, 1H), 8,70-8,78 (m, 2H), 8,50-8,40 (m, 2H), 8,13 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 7,78 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 3,34-3,31 (m, 2H), 1,15 (t,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  334,1.

[01105] Приклад 267. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-пропілнікотинамід



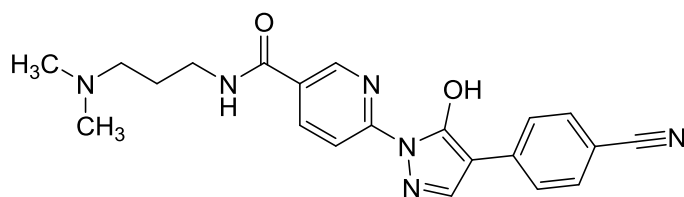
[01106]  
[01107] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням пропан-1-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8,91 (s, 1H), 8,69-8,62 (m, 2H), 8,42-8,40 (m, 2H), 8,12 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 7,77 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,1.

[01108] Приклад 268. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(диметиламіно)етил)нікотинамід



[01109]  
[01110] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням N1,N1-диметилетан-1,2-діаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8,87 (s, 1H), 8,87-8,79 (m, 1H), 8,57-8,55 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 8,32-8,28 (m, 2H), 8,05 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 7,65 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 2H), 2,84 (s, 6H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  377,1.

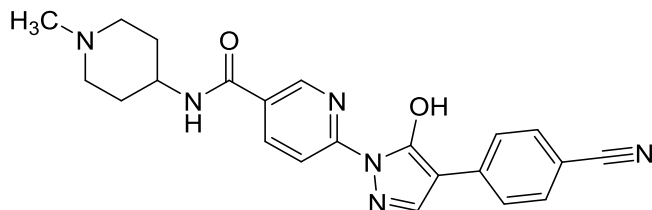
[01111] Приклад 269. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(диметиламіно)пропіл)нікотинамід



[01112]

[01113] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням N1,N1-диметилпропан-1,3-діаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8,91 (s, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49-8,38 (m, 2H), 8,13 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,77 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 3,36-3,34 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 1,93-1,86 (m, 2H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  391,2.

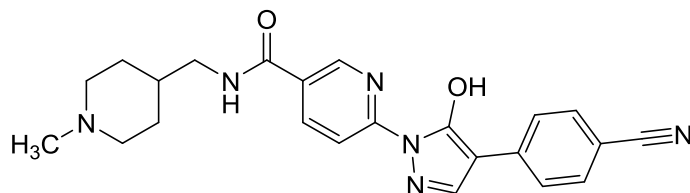
[01114] Приклад 270. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-метилпіридин 4-іл)нікотинамід



[01115]

[01116] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256. Продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням титульної сполуки у вигляді брудно-білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 13,53(brs, 1H), 10,15(br, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,95-8,94 (m, 1H), 8,67-8,66(m, 1H), 8,50-8,46(m, 1H), 8,13 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,78 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 4,18-4,04(m, 1H), 3,46-3,43(m, 2H), 3,12-3,07(m, 2H), 2,77(s, 3H), 2,04-2,02(m, 2H), 1,92-1,86(m, 2H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  403,1.

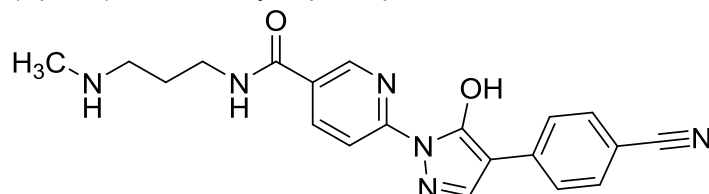
[01117] Приклад 271. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-метилпіридин 4-іл)метил)нікотинамід



[01118]

[01119] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 256, з використанням (1-метилпіридин-4-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8,89 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,52-8,49 (m, 2H), 8,37-8,34 (m, 1H), 8,11 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,73 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,91-1,81 (m, 3H), 1,39-1,37 (m, 2H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  417,1.

[01120] Приклад 272. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(метиламіно)пропіл)нікотинамід гідрохлорид



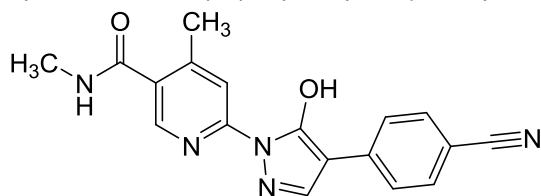
[01121]

[01122] Поєднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (200 мг, 0,65 ммоль) HATU (372 мг, 0,98 ммоль) та Et<sub>3</sub>N (198 мг, 1,96 ммоль) в DMF (3,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години, потім додавали трет-бутил-(3-амінопропіл)-(метил)карбамат (147,39 мг, 0,79 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням трет-бутил-(3-(6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамідо)пропіл)(метил)карбамату (150 мг, 48%).

[01123] Поєднували трет-бутил (3-(6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамідо)пропіл)(метил)карбамат та EtOAc (5мол) та додавали HCl-EtOAc (5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Реакційну суміш випарювали in vacuo з одержанням титульної сполуки у вигляді жовто-зеленої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9,09 - 9,04 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,89 (br. s., 2H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (br. s., 2H),

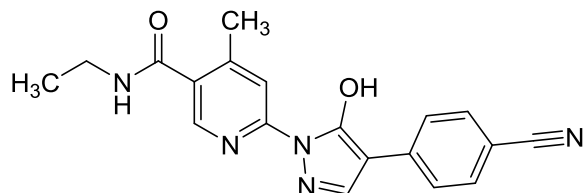
8,15 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,38 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,95 (br. s., 2H), 2,54 (t, J=5,3 Гц, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 2H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  377,1.

[01124] Приклад 273. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N,4-диметилнікотинамід



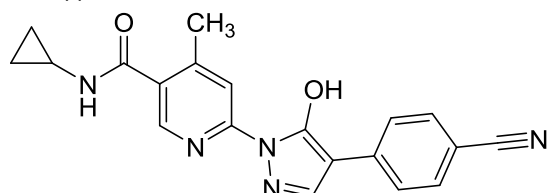
5 [01125]  
[01126] Поєднували 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-4-метилнікотину  
кислоту (200 мг, 0,625 ммоль), HATU (356,25 мг, 0,938 ммоль) та триетиламін (315,63 мг,  
3,125 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Потім додавали  
метанамін (108,75 мг, 1,25 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі  
10 протягом ночі. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням  
титольної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (88,38 мг, 42,46%).  $^1\text{H}$  ЯМР  
(400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,59 (brs, 1H), 8,49-8,48 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (m, 2H),  
7,77 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,79 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,48 (s, 3H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  334,1.

[01127] Приклад 274. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-етил-4-метилнікотинамід



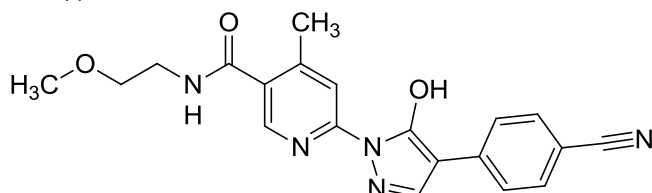
15 [01128]  
[01129] Титольну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 273, з  
використанням етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,57 - 8,52 (m, 2H), 8,41 (s, 1H),  
8,31-8,26 (m, 1H), 8,10 (m., 2H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,27 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,14 (t,  
J=7,2 Гц, 3H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  348,1.

20 [01130] Приклад 275. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропіл-4-метилнікотинамід



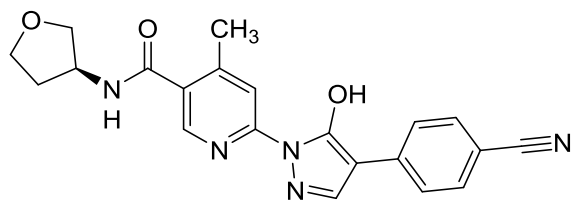
25 [01131]  
[01132] Титольну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 273, з  
використанням циклопропанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,58 (m, 2H), 8,38 (s, 1H),  
8,24 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,78 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 0,74-0,70  
(m, 2H), 0,58-0,54 (m, 2H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  360,1.

[01133] Приклад 276. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метоксіетил)-4-метилнікотинамід



30 [01134]  
[01135] Титольну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 273, з  
використанням 2-метоксіетанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,56-8,54 (m, 2H), 8,53 (s,  
1H), 8,41-8,40 (brs, 1H), 8,11-8,10 (m, 2H), 7,79 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,30-3,26 (m,  
2H), 3,25 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,79-1,73 (m, 2H). MS маса/заряд  $[M+H]^+$  392,1.

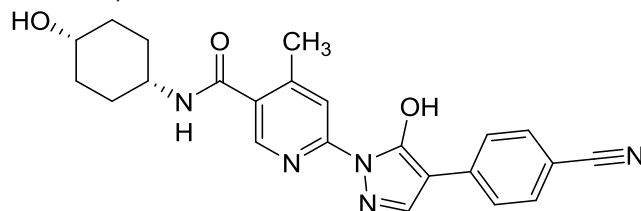
35 [01136] Приклад 277. (S)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-4-метил-N-(тетрагідрофуран-3-іл)нікотинамід



[01137]

[01138] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 273, з використанням (S)-тетрагідрофуран-3-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8,76 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (brs., 1H), 8,09 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,78 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,88-1,87 (m, 1H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,1.

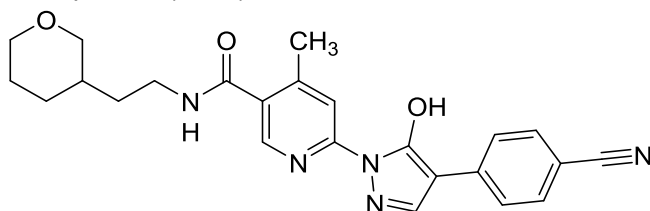
[01139] Приклад 278. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,4s)-4-гідроксициклогексил)-4-метилнікотинамід



[01140]

[01141] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 273, з використанням (1s,4s)-4-аміноциклогексанолу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8,57 (brs, 1H), 8,41 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,79 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,40 (brs, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,73-1,51 (m, 8H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  418,2.

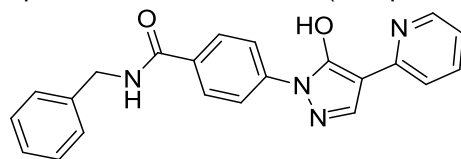
[01142] Приклад 279. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-4-метил-N-(2-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)етил)нікотинамід



[01143]

[01144] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 273, з використанням 2-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)етанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8,57-8,54 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,79 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,01 (t,  $J=10,4$  Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,85-1,84 (m, 1H), 1,58-1,35 (m, 5H), 1,16-1,11 (m, 1H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,2

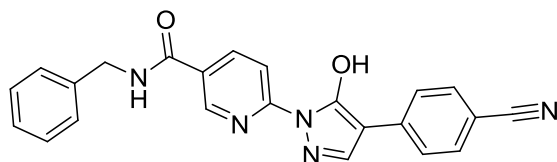
[01145] Приклад 280. N-бензил-4-(5-гідрокси-4-(піридин-2-іл)-1H-піразол-1-іл)бензамід



[01146]

[01147] Поєднували метил-3-(2-(5-(бензилкарбамоїл)піридин-2-іл)гідразиніл)-2-(піридин-2-іл)акрилат (110 мг, 0,273 ммоль) та карбонат калію (56,5 мг, 0,409 ммоль) в етанолі (10 мл) та нагрівали до  $60^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Осад фільтрували та промивали етанолом з одержанням брудно-білої твердої речовини. Дану тверду речовину потім розчиняли в етилацетаті. Органічний шар промивали водою, висушували та концентрували з одержанням титульної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (60 мг, 59%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 4,50 (d,  $J=6,06$  Гц, 2H), 6,69 (ddd,  $J=7,07, 4,80, 1,26$  Гц, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 1H), 7,34 (d,  $J=4,55$  Гц, 4H), 7,44 (ddd,  $J=8,21, 7,20, 2,02$  Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,10 - 8,19 (m, 2H), 8,19 - 8,25 (m, 1H), 8,64 (dd,  $J=8,84, 0,76$  Гц, 1H), 8,84 (dd,  $J=2,53, 0,76$  Гц, 1H), 9,04 (t,  $J=5,81$  Гц, 1H). MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  372,4

[01148] Приклад 281. N-бензил-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинамід



[01149]

[01150] Поєднували

етил-3-(2-(5-(бензилкарбамоїл)

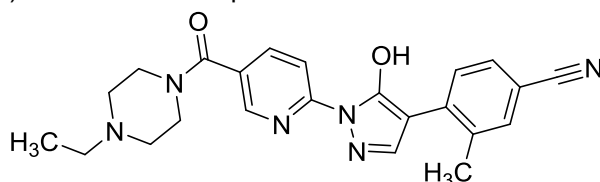
піридин-2-іл)гідразоно)-2-(4-

ціанофеніл)пропаноат (90 мг, 0,204 ммоль) та карбонат калію (42,3 мг, 0,306 ммоль) в етанолі (2 мл) та нагрівали протягом 1 години до 60°C. Реакційну суміш випарювали з одержанням залишку, який очищали за допомогою HPLC (ZQ9, Prep-TFA-50-55, Rt 4,54 хв.) з одержанням титульної сполуки (5 мг, 6%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 4,69 (d, J=5,56 Гц, 2 H), 6,37 (br. s., 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 5 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H), 7,77 - 7,83 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,02 (d, J=8,08 Гц, 1 H), 8,32 (dd, J=8,84, 2,27 Гц, 1 H), 8,80 (d, J=1,77 Гц, 1 H). MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 396,3.

[01151] Приклад

282.

4-(1-(5-(4-Етилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01152]

[01153] Поєднували

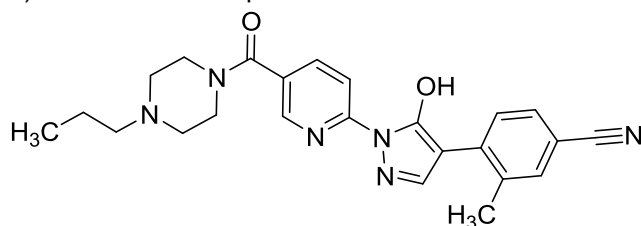
6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову

кислоту (0,524 г, 1,636 ммоль) в THF (3 мл) та додавали DMSO (1 мл) та DMAP (3,00 мг, 0,025 ммоль) з наступним додаванням краплинно розчину CDI (0,292 г, 1,80 ммоль) в DMSO (1 мл). Одержаний у результаті прозорий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 45 хвилин та додавали додаткову порцію CDI (73,0 мг, 0,450 ммоль). Суміш перемішували в цілому 2 години та додавали 1-етилпіперазин (0,270 мл, 2,127 ммоль). Одержану в результаті суміш перемішували протягом 4,5 годин та потім розводили водою (6 мл, краплинно), підкисляли до pH =7 6 N водною соляною кислотою, а потім додатково розводили водою (4 мл) з одержанням твердої речовини. Тверду речовину фільтрували та висушували вакуумі з одержанням титульної сполуки (0,613 г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 (t, J=7,07 Гц, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,53 - 2,63 (m, 4 H) 3,57 (br. s., 6 H) 7,61 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,90 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,02 (dd, J=8,59, 2,27 Гц, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,42 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,52 (d, J=1,77 Гц, 1 H); MS (M+H)<sup>+</sup> 417.

[01154] Приклад

283.

4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-пропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-апіразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01155]

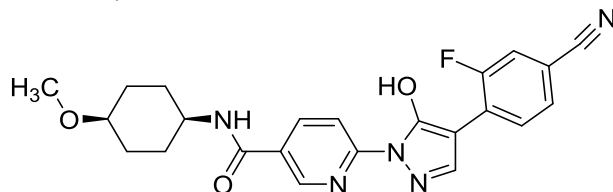
[01156] Поєднували

6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову

кислоту (0,5 г, 1,561 ммоль), N1-((етиліміно)метилден)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлорид (0,449 г, 2,342 ммоль), НОВТ (0,359 г, 2,342 ммоль) та 1-пропілпіперазин дигідробромід (0,543 г, 1,873 ммоль) в DMF (1,56 мл) та додавали DIPEA (1,09 мл, 6,24 ммоль) з одержанням жовтого гарячого розчину. Після перемішування протягом 20 хвилин реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 3 годин, потім розводили водою (5 мл) та підкисляли 6 N водною соляною кислотою до pH 6 та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин з одержанням твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали водою (3 мл) та суспендували в ACN (10 мл). Суспензію обробляли 1 N водною соляною кислотою (2 мл) та нагрівали до 40°C. Потім додавали етиловий етер, поки суміш не ставала злегка мутною (~8 мл), а потім дозволяли охолонути до температури навколишнього середовища з одержанням твердої речовини, а потім охолоджували на крижаній бані протягом 30 хвилин. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та висушували у вакуумі при 80°C протягом 1,5 годин з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з соляною кислотою (81,3 мг, 0,174 ммоль, 11,15%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,92 (t, J=7,45 Гц, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,81 - 3,20 (m, 4 H) 3,21 -

4,90 (m, 6 H) 7,67 (d, J=7,58 Гц, 1 H) 7,71 - 7,91 (m, 2 H) 7,93 - 8,74 (m, 4 H) 10,75 (br. s., 1 H) 13,23 (br. s., 1 H); [M+H]<sup>+</sup> 431.

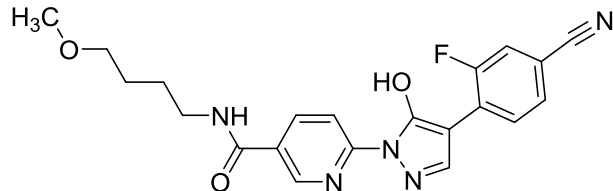
[01157] Приклад 284. 6-(4-(4-Ціано-2-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)нікотинамід



5 [01158]

[01159] Поєднували EDC (115 мг, 0,601 ммоль), НОВТ (27,1 мг, 0,200 ммоль), (цис)-4-метоксициклогексанамін гідрохлорид (66,4 мг, 0,401 ммоль) та 6-(4-(4-ціано-2-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (65 мг, 0,200 ммоль) в DMF (0,8 мл), а потім додавали DIPEA (0,175 мл, 1,002 ммоль). Через 24 години реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода з метаною з кислотою) з одержанням титульної сполуки (23 мг, 0,053 ммоль, 26,3%) у вигляді рудуватої твердої речовини. MS: 436 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 - 1,48 (m, 2 H) 1,49 - 1,65 (m, 4 H) 1,76 - 1,88 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,31 (br. s., 1 H) 3,73 - 3,87 (m, 1 H) 7,62 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1 H) 7,77 (dd, J=11,7, 1,6 Гц, 1 H) 8,16 (d, J=3,0 Гц, 1 H) 8,31 - 8,44 (m, 3 H) 8,55 (t, J=8,0 Гц, 1 H) 8,84 (dd, J=2,0, 1,0 Гц, 1 H) 13,71 (br. s., 1 H).

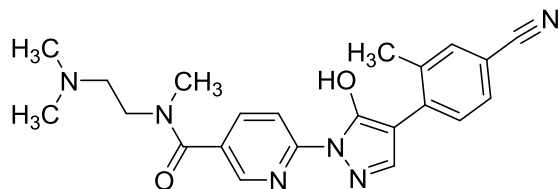
[01160] Приклад 285. 6-(4-(4-Ціано-2-фторфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутил)нікотинамід



[01161]

[01162] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 284, з використанням 4-метоксибутан-1-аміну. MS: 410 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,42 - 1,57 (m, 4 H) 3,16 (s, 3 H) 3,19 - 3,32 (m, 4 H) 7,61 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,75 (d, J=11,6 Гц, 1 H) 8,16 (d, J=2,5 Гц, 1 H) 8,28 - 8,36 (m, 1 H) 8,37 - 8,46 (m, 1 H) 8,56 (t, J=8,0 Гц, 1 H) 8,61 (t, J=5,6 Гц, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 13,72 (br. s., 1 H).

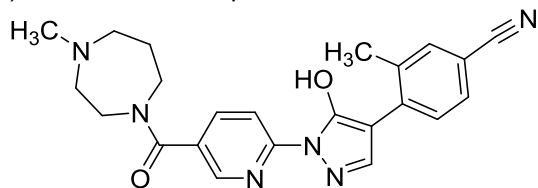
[01163] Приклад 286. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-(диметиламіно)етил)-N-метилнікотинамід



[01164]

[01165] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 284, з використанням N1,N1,N2-триметилетан-1,2-діаміну та 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти з одержанням солі з мурашиною кислотою (61 мг, 0,135 ммоль, 72,3%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS: 405 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 2,53 - 2,70 (m, 4 H) 3,02 (s, 3 H) 3,11 - 3,80 (m, 6 H) 7,53 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 2 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,50 (m, 2 H).

[01166] Приклад 287. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-метил-1,4-діазепан-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

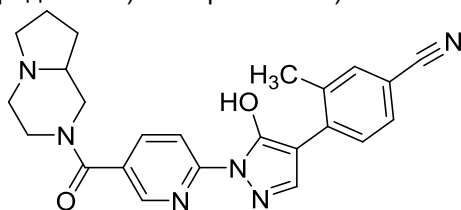


[01167]

[01168] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 284, з використанням 1-метил-1,4-діазепан та 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти з одержанням солі з мурашиною кислотою (67 мг, 0,145 ммоль, 77%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS: 417 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,88

(br. s., 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,54 (br. s., 2 H) 2,86 (d, J=17,7 Гц, 3 H) 3,01 (br. s., 1 H) 3,39 - 3,76 (m, 5 H) 7,45 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 2 H) 8,04 (d, J=7,6 Гц, 1 H) 8,42 (br. s., 2 H) 11,65 (br. s., 1 H)

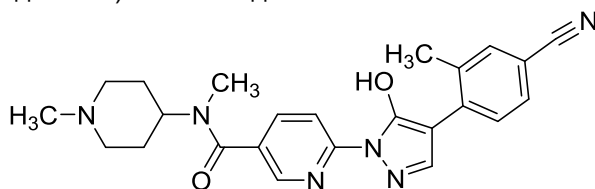
[01169] Приклад 288. (+/-)-4-(5-Гідрокси-1-(5-(октагідропіроло[1,2-а]піразин-2-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01170]

[01171] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 284, з використанням октагідропіроло[1,2-а]піразин та 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти з одержанням солі з мурашиною кислотою (47 мг, 0,099 ммоль, 79%) у вигляді білої твердої речовини. MS: 429 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 - 1,52 (m, 1 H) 1,72 (br. s., 3 H) 2,09 (br. s., 1 H) 2,21 (d, J=8,8 Гц, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,54 - 2,61 (m, 1 H) 2,87 - 3,15 (m, 3 H) 3,50 - 3,88 (m, 1 H) 4,30 - 4,68 (m, 1 H) 7,63 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,88 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 8,03 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,42 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,52 (d, J=2,0 Гц, 1 H) 12,77 (br. s., 1 H).

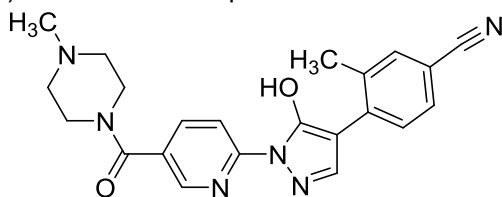
[01172] Приклад 289. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)нікотинамід



[01173]

[01174] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 284, з використанням N,1-диметилпіперидин-4-аміну та 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти з одержанням солі з мурашиною кислотою (42 мг, 0,088 ммоль, 70,6%) у вигляді білої твердої речовини. MS: 431 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,71 (d, J=11,6 Гц, 2 H) 1,78 - 1,95 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,78 (s, 3 H) 2,92 - 3,83 (m, 7 H) 4,34 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,76 - 7,88 (m, 2 H) 8,06 - 8,11 (m, 1 H) 8,38 (br. s., 1 H) 8,43 (d, J=8,8 Гц, 1 H).

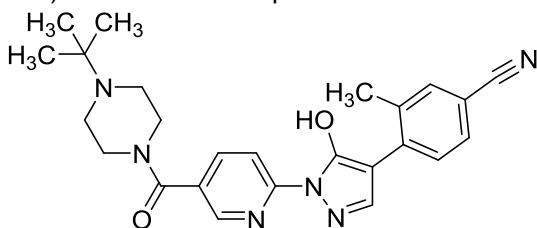
[01175] Приклад 290. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01176]

[01177] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 284, з використанням 1-метилпіперазин та 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти з одержанням солі з мурашиною кислотою (22 мг, 0,055 ммоль, 43,8%) у вигляді білої твердої речовини. MS: 403 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,28 - 3,70 (m, 8 H) 7,62 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,90 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 8,02 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,43 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 8,52 (d, J=2,0 Гц, 1 H) 12,74 (br. s., 1 H).

[01178] Приклад 291. 4-(1-(5-(4-(Трет-бутил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

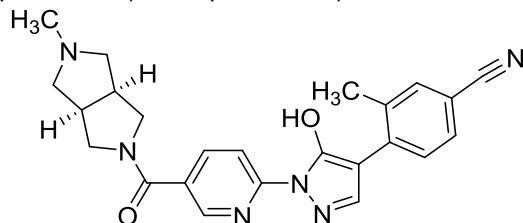


[01179]



[01180] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 284, з використанням 1-трет-бутил-піперазину та 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти з одержанням солі з мурашиною кислотою (53 мг, 0,119 ммоль, 76%) у вигляді білої твердої речовини. MS: 445 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 (s, 9 H) 2,43 (s, 3 H) 2,71 (br. s., 4 H) 3,57 (br. s., 4 H) 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,94 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 8,42 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 8,52 (d, J=1,5 Гц, 1 H) 12,42 (br. s., 1 H).

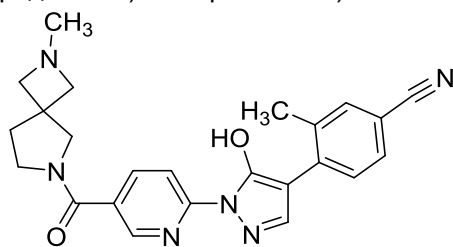
[01181] Приклад 292. 4-(5-Гідрокси-1-(5-((3aR,6aS)-5-метилоктагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01182]

[01183] Поєднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (50 мг, 0,156 ммоль), N1-((етиліміно)метилден)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлорид (90 мг, 0,468 ммоль) та НОВТ (21,09 мг, 0,156 ммоль) в DMF (0,8 мл) та додавали N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,056 мл, 0,468 ммоль) та (3aR,6aS)-2-метилоктагідропіроло[3,4-с]пірол (79 мг, 0,624 ммоль). Через 17 годин реакційну суміш розводили DMSO (100 мкл) та очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода з мурашиною кислотою) з одержанням титульної сполуки у вигляді 0,63 солі з мурашиною кислотою (60 мг, 0,131 ммоль, 84%) у вигляді рудуватої твердої речовини. MS: 429 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,77 (br. s., 2 H) 2,91 (br. s., 4 H) 3,43 (br. s., 2 H) 3,67 (dd, J=11,5, 6,4 Гц, 2 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,94 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1 H) 8,02 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 8,41 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 8,49 (d, J=1,8 Гц, 1 H) 11,91 (br. s., 1 H).

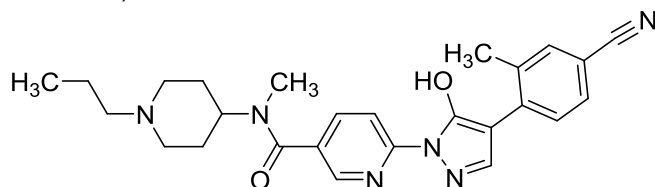
[01184] Приклад 293. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(2-метил-2, 6-діазаспіро[3.4]октан-6-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01185]

[01186] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 292, з використанням 2-метил-2, 6-діазаспіро[3.4]октану з одержанням 0,56 солі з мурашиною кислотою (48 мг, 0,106 ммоль, 67,7%) у вигляді рудуватої твердої речовини. MS: 429 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,08 (d, J=4,3 Гц, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,54 - 2,72 (m, 3 H) 3,45 (t, J=6,8 Гц, 1 H) 3,50 (d, J=6,6 Гц, 1 H) 3,60 - 3,71 (m, 2 H) 3,71 - 3,81 (m, 2 H) 3,81 - 3,93 (m, 2 H) 7,38 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,88 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 8,22 (dd, J=13,9, 8,3 Гц, 1 H) 8,48 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 10,87 - 12,25 (m, 1 H).

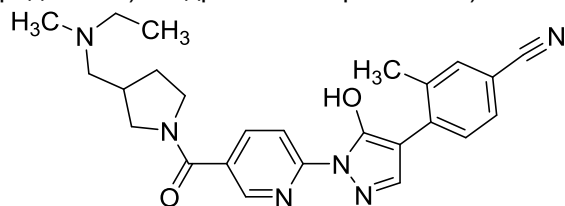
[01187] Приклад 294. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-метил-N-(1-пропілпіперидин-4-іл)нікотинамід



[01188]

[01189] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 292, з використанням N-метил-1-пропілпіперидин-4-аміно та очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода з TFA) з одержанням солі з TFA (129 мг, 0,225 ммоль, 72,2%) у вигляді білої твердої речовини. MS: 459 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,90 (br. s., 3 H) 1,65 (br. s., 2 H) 1,93 (d, J=11,9 Гц, 2 H) 2,07 (q, J=11,8 Гц, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 2,98 - 3,27 (m, 2 H) 3,42 - 3,85 (m, 5 H) 7,67 (d, J=7,3 Гц, 1 H) 7,74 (br. s., 1 H) 7,80 (br. s., 1 H) 8,09 (br. s., 1 H) 8,24 (br. s., 1 H) 8,56 (br. s., 1 H) 9,15 (br. s., 1 H) 13,23 (br. s., 1 H).

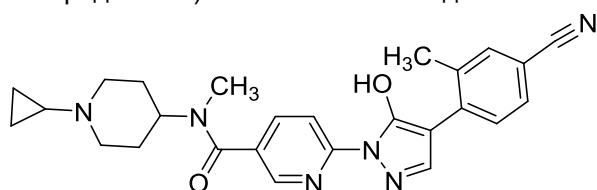
[01190] Приклад 295. (+/-)-4-(1-(5-(3-((Етил(метил)аміно)метил) піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01191]

[01192] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 292, з використанням N-метил-N-(піролідин-3-ілметил)етанамін та очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода з TFA) з одержанням солі з TFA (73 мг, 0,131 ммоль, 84%) у вигляді білої твердої речовини. MS: 445 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,11 - 1,30 (m, 3 H) 1,69 (t, J=9,2 Гц, 1 H) 2,13 (br. s., 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,56 - 2,70 (m, 1 H) 2,70 - 2,85 (m, 3 H) 3,24 - 3,36 (m, 2 H) 3,46 - 3,69 (m, 5 H) 3,69 - 3,88 (m, 1 H) 7,67 (d, J=7,6 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,81 (br. s., 1 H) 8,11 - 8,62 (m, 2 H) 8,66 (s, 1 H) 8,90 - 9,27 (m, 1 H) 13,22 (br. s., 1 H).

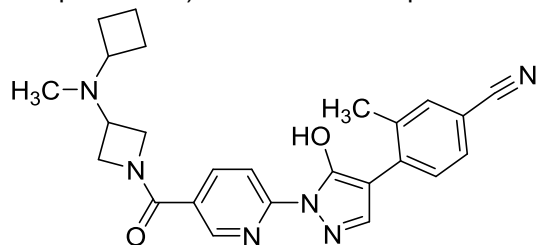
[01193] Приклад 296. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)-N-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)-N-метилнікотинамід



[01194]

[01195] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 292, з використанням 1-циклопропіл-N-метилпіперидин 4-аміну (62,6 мг, 0,406 ммоль) та очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода з TFA) з одержанням солі з TFA (53 мг, 0,093 ммоль, 59,5%) у вигляді білої твердої речовини. MS: 457 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,71 - 1,00 (m, 4 H) 1,85 - 2,09 (m, 4 H) 2,43 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 3,14 (br. s., 1 H) 3,50 - 3,78 (m, 4 H) 4,57 (br. s., 1 H) 7,67 (d, J=7,3 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,80 (br. s., 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,24 (br. s., 1 H) 8,57 (br. s., 1 H) 8,93 (br. s., 1 H) 13,24 (br. s., 1 H).

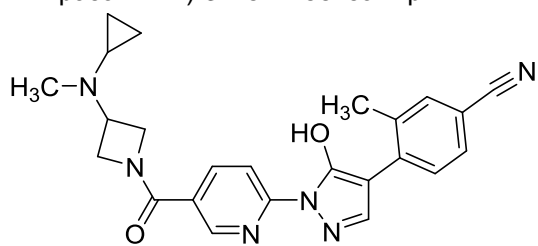
[01196] Приклад 297. 4-(1-(5-(3-(Циклобутил(метил)аміно)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01197]

[01198] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 292, з використанням N-циклобутил-N-метилазетидин-3-аміну дигідрохлориду та очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода із трифторетановою кислотою) з одержанням солі з TFA (48 мг, 0,086 ммоль, 69,1%) у вигляді білої твердої речовини. MS: 443 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,55 - 1,82 (m, 2 H) 2,00 - 2,27 (m, 4 H) 2,43 (s, 3 H) 2,68 (br. s., 3 H) 3,71 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 4,19 (d, J=5,3 Гц, 1 H) 4,31 (br. s., 2 H) 4,62 (br. s., 2 H) 7,67 (d, J=7,8 Гц, 1 H) 7,74 (s, 2 H) 8,26 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 8,53 (br. s., 1 H) 8,74 (d, J=1,5 Гц, 1 H) 13,23 (br. s., 1 H).

[01199] Приклад 298. 4-(1-(5-(3-(Циклопропіл(метил)аміно)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

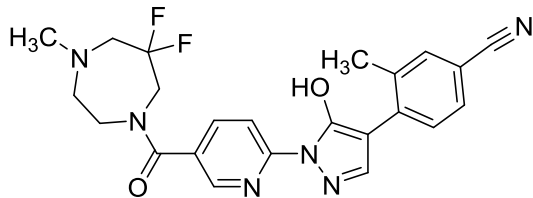


[01200]

[01201] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 292, з використанням N-циклопропіл-N-метилазетидин-3-аміну дигідрохлориду та очищали за допомогою препаративної

HPLC (ACN/вода із трифторетановою кислотою) з одержанням солі з TFA (35 мг, 0,065 ммоль, 51,7%) у вигляді білої твердої речовини. MS: 429 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,42 - 1,05 (m, 4 H) 2,43 (s, 3 H) 2,66 (br. s, 3 H) 4,28 (br. s., 4 H) 4,58 (br. s., 2 H) 7,67 (d, J=7,6 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 1 H) 8,28 (br. s., 2 H) 8,60 (br. s., 1 H) 8,75 (s, 1 H) 13,23 (br. s., 1 H).

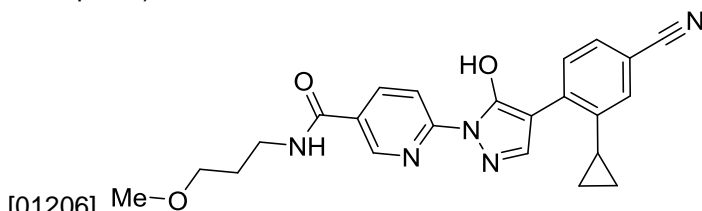
- 5 [01202] Приклад 299. 4-(1-(5-(6,6-Дифтор-4-метил-1,4-діазепан-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітріл



[01203]

- 10 [01204] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 292, з використанням 6,6-дифтор-1-метил-1,4-діазепану гідрохлориду та очищали за допомогою препаративної HPLC (ACN/вода із трифторетановою кислотою) з одержанням солі з TFA (40 мг, 0,071 ммоль, 45,2%) у вигляді білої твердої речовини. MS: 453 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,54 - 2,78 (m, 2 H) 2,85 - 3,26 (m, 2 H) 3,27 - 3,70 (m, 3 H) 3,71 - 4,30 (m, 4 H) 7,67 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,77 (br. s., 1 H) 8,12 (br. s., 2 H) 8,29 - 8,53 (m, 1 H) 8,58 (br. s., 1 H) 13,22 (br. s., 1 H).

- 15 [01205] Приклад 300. 6-(4-(4-Ціано-2-циклопропілфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід

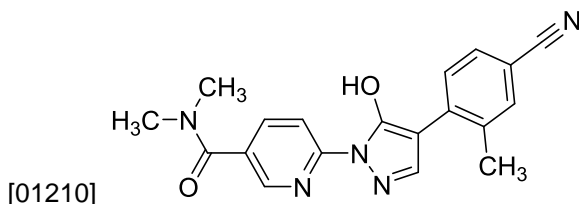


[01206]

- 20 [01207] Поєднували 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід (150 мг, 0,406 ммоль), 3-циклопропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксабородан-2-іл)бензонітріл (219 мг, 0,813 ммоль) та THF (3047 мкл), та воду (1016 мкл) у посудині для мікрохвильової обробки. Реакційну суміш дегазували за допомогою барботування азоту через суміш. Через кілька хвилин дегазирования додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23,47 мг, 0,020 ммоль) та карбонат натрію (172 мг, 1,625 ммоль). Реакційну суміш дегазували ще 2 хвилини, потім закривали пробкою та піддавали мікрохвильовому опроміненню до 110°C протягом 1 години.
- 25 Реакційну суміш потім розводили етилацетатом (20 мл) та промивали водою (2 x 10 мл), а потім сольовим розчином (20 мл). Органічний шар збирали, висушували із сульфатом натрію та концентрували до одержання залишку, який очищали за допомогою хроматографічного колонки (30 г, діоксид кремнію 60 міш, 10%-100% EtOAc у гептановому градієнті) з одержанням 6-(4-(4-ціано-3-циклопропілфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід (134 мг, 76%) у вигляді білої твердої речовини.

- 30 [01208] Поєднували 6-(4-(4-ціано-3-циклопропілфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід (134 мг, 0,311 ммоль) та хлорид літію (132 мг, 3,11 ммоль) в DMA (3,1 мл) та нагрівали до 70°C протягом 2 днів. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розводили DMSO (0,3 мл) та очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням титульної сполуки (44,6 мг, 0,107 ммоль, 26%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,60 - 0,75 (m, 2 H) 0,83 - 0,95 (m, 2 H) 1,72 (quin, J=6,69 Гц, 2 H) 2,10 (d, J=5,05 Гц, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 3,22 - 3,36 (m, 4 H) 7,41 (d, J=1,26 Гц, 1 H) 7,57 (dd, J=8,08, 1,77 Гц, 1 H) 7,63 - 8,55 (m, 4 H) 8,64 (br. s., 1 H) 8,77 - 8,90 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 418,4.

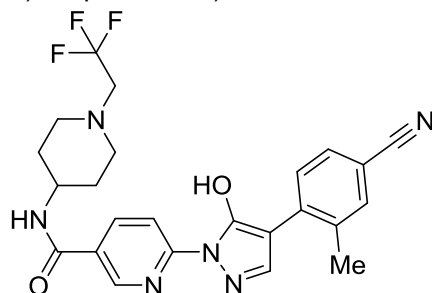
- 40 [01209] Приклад 301. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N,N-диметилнікотинамід



[01210]

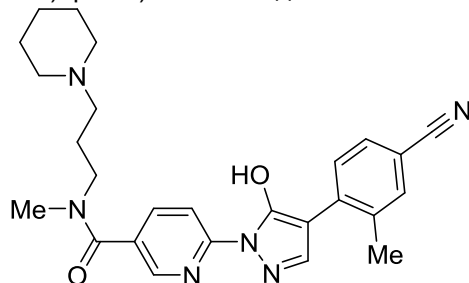
[01211] Поєднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (107 мг, 0,334 ммоль), НОВТ гідрат (77 мг, 0,501 ммоль), N1-((етиліміно)метиле)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлорид (96 мг, 0,501 ммоль) в DMF (2 мл) та додавали триетиламін (0,188 мл, 1,336 ммоль), перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин та додавали диметиламіну гідрохлорид (54,5 мг, 0,668 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин, потім охолоджували до температури навколишнього середовища та розводили MeOH (5мол), водою (5мол), та підкисляли до pH 5 з використанням 1N водної соляної кислоти з одержанням твердої речовини, яку фільтрували, промивали водою та висушували під вакуумом з одержанням титульної сполуки (76,2 мг, 0,219 ммоль, 66%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 3,01 (br. s., 6 H) 7,65 (dd, J=8,08, 1,52 Гц, 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 2 H) 8,02 - 8,20 (m, 2 H) 8,37 (br. s., 1 H) 8,56 (dd, J=2,27, 0,76 Гц, 1 H) 13,11 (br. s., 1 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 348,3.

[01212] Приклад 302. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)нікотинамід



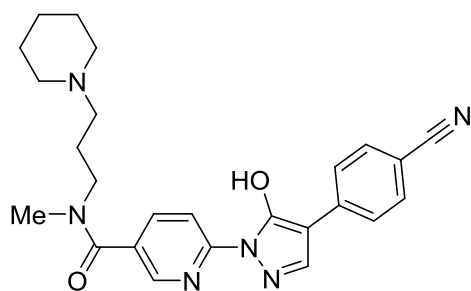
[01213] [01214] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,60 (qd, J=11,92, 3,66 Гц, 2 H) 1,81 (d, J=9,60 Гц, 2 H) 2,35 - 2,48 (m, 5 H) 2,87 - 3,00 (m, 2 H) 3,18 (q, J=10,11 Гц, 2 H) 3,71 - 3,89 (m, 1 H) 7,59 - 7,81 (m, 3 H) 8,15 (br. s., 1 H) 8,23 - 8,53 (m, 3 H) 8,82 - 8,96 (m, 1 H) 13,14 (br. s., 1 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 485,2.

[01215] Приклад 303. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-метил-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)нікотинамід



[01216] [01217] Поєднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (70 мг, 0,219 ммоль), НОВТ гідрат (50,2 мг, 0,328 ммоль), N1-((етиліміно)метиле)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлорид (62,8 мг, 0,328 ммоль) в DMF (1 мл) та додавали триетиламін (0,092 мл, 0,656 ммоль), потім перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин та додавали N-метил-3-(піперидин-1-іл) пропан-1-амін (0,085 мл, 0,437 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин. Необроблену реакційну суміш потім охолоджували до температури навколишнього середовища та розводили DMSO (1 мл) та очищали за допомогою препаративної HPLC (25-45% ацетонітрилу у воді із трифторетановою кислотою) з одержанням титульної сполуки (61,5 мг, 0,134 ммоль, 61,4%) у вигляді рудуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 - 1,49 (m, 1 H) 1,68 (br. s., 3 H) 1,82 (br. s., 2 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,88 - 3,15 (m, 7 H) 3,31 - 3,43 (m, 1 H) 3,45 - 3,58 (m, 3 H) 7,65 - 7,87 (m, 3 H) 8,04 - 8,67 (m, 4 H) 9,35 (br. s., 1 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 459,3.

[01218] Приклад 304. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-метил-N-(3-(піперидин-1-іл)пропіл)нікотинамід

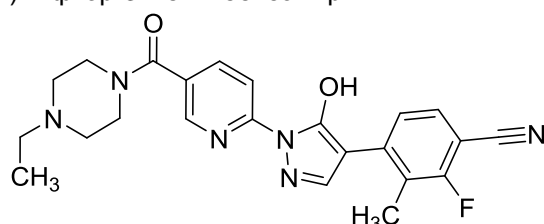


[01219]

[01220]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N-метил-3-(піперидин-1-іл)пропіламіну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,39 (d,  $J=9,60$  Гц, 1 H) 1,66 (d,  $J=13,89$  Гц, 3 H) 1,82 (br. s., 2 H) 2,01 (br. s., 2 H) 2,83 - 3,13 (m, 7 H) 3,32 - 3,58 (m, 4 H) 7,79 (d,  $J=8,34$  Гц, 2 H) 8,13 (br. s., 3 H) 8,58 (br. s., 3 H) 9,05 - 9,50 (m, 1 H) 12,43 - 14,49 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,2.

[01221] Приклад 305. 4-(1-(5-(4-Етилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01222]

[01223]

Поєднували 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (500 мг, 1,677 ммоль), 2-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил (876 мг, 3,35 ммоль), THF (10,500 мл) та воду (3,50 мл) у посудині для мікрохвильової обробки. Дегазували азотом, потім додавали [1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (1093 мг, 1,677 ммоль) та карбонат натрію (711 мг, 6,71 ммоль). Реакційну суміш дегазували ще 2 хвилини, потім закривали пробкою та піддавали мікрохвильовому опроміненню при  $110^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Реакційну суміш потім розводили EA (20 мл) та промивали водою (20 мл). У водному шарі спостерігали осад, який фільтрували та тверді речовини збирали з одержанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти (275 мг, 0,781 ммоль, 46,5%), яку висушували під вакуумом та застосовували в наступному етапі без додаткового очищення. ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  353,2.

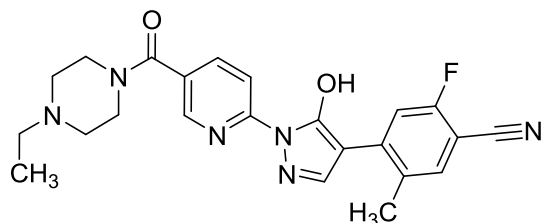
[01224] Поєднували

6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (106 мг, 0,300 ммоль), НОВТ гідрат (68,9 мг, 0,450 ммоль), N1-((етиліміно)метиле)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлорид (86 мг, 0,450 ммоль) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (0,157 мл) в DMF (1 мл) та перемішували протягом 5 хв. Суміш потім додавали до одержання 1-етилпіперазину (68,5, 0,600 ммоль). Через 18 годин реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (20-40% ацетонітрилу у воді з TFA) з одержанням 4-(1-(5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл) піридин-2-іл)-5-метокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрилу (70 мг, 0,156 ммоль, 52%). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,3.

[01225] Поєднували 4-(1-(5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл) піридин-2-іл)-5-метокси-1H-піразол-

4-іл)-3-метилбензонітрил (70 мг, 0,156 ммоль) та DMA (1561 мкл) потім додавали хлорид літію (66,2 мг, 1,561 ммоль) та нагрівали до  $70^\circ\text{C}$  протягом ночі. Неопрацьовану реакційну суміш потім розводили DMSO (500 мкл) та очищали за допомогою препаративної HPLC (ацетонітрил-вода з TFA) з одержанням титульної сполуки (24,6 мг, 0,057 ммоль, 36,3%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,23 (t,  $J=7,33$  Гц, 3 H) 2,33 (d,  $J=2,27$  Гц, 3 H) 3,16 (t,  $J=7,20$  Гц, 2 H) 3,24 - 4,06 (m, 8 H) 7,49 - 7,84 (m, 2 H) 8,04 - 8,30 (m, 2 H) 8,43 (br. s., 1 H) 8,60 (dd,  $J=2,15$ , 0,63 Гц, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  435,3.

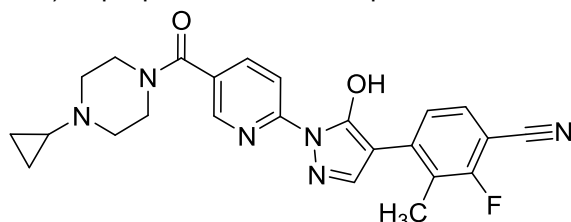
[01226] Приклад 306. 4-(1-(5-(4-Етилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрил



[01227]

[01228] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 305, з використанням 2-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,24 (t,  $J=7,33$  Гц, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,17 (q,  $J=7,24$  Гц, 2 H) 3,26 - 4,82 (m, 8 H) 7,79 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 7,88 (d,  $J=11,37$  Гц, 1 H) 8,13 (dd,  $J=8,72$ , 2,15 Гц, 1 H) 8,29 (br. s., 1 H) 8,47 (br. s., 1 H) 8,60 (d,  $J=2,27$  Гц, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  435,3.

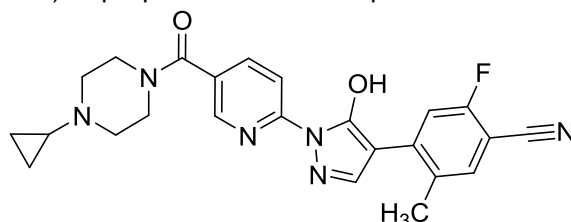
[01229] Приклад 307. 4-(1-(5-(4-Циклопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01230]

[01231] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 305, з використанням 1-циклопропілпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,68 (br. s., 4 H) 2,33 (d,  $J=2,27$  Гц, 3 H) 3,06 (br. s., 4 H) 3,55 (br. s., 4 H) 7,63 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,70 - 7,85 (m, 1 H) 8,11 (dd,  $J=8,59$ , 2,02 Гц, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 8,42 (br. s., 1 H) 8,58 (d,  $J=1,52$  Гц, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  447,3.

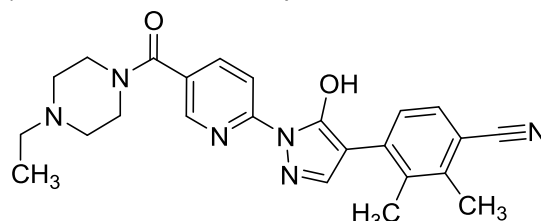
[01232] Приклад 308. 4-(1-(5-(4-Циклопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрил



[01233]

[01234] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 305, з використанням 1-циклопропілпіперазину та 2-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,64 - 1,07 (m, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 2,60 - 2,85 (m, 1 H) 3,30 (br. s., 4 H) 3,47 - 4,15 (m, 4 H) 7,79 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 7,88 (d,  $J=10,86$  Гц, 1 H) 8,13 (dd,  $J=8,72$ , 2,15 Гц, 1 H) 8,29 (br. s., 1 H) 8,47 (br. s., 1 H) 8,60 (dd,  $J=2,27$ , 0,51 Гц, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  447,3.

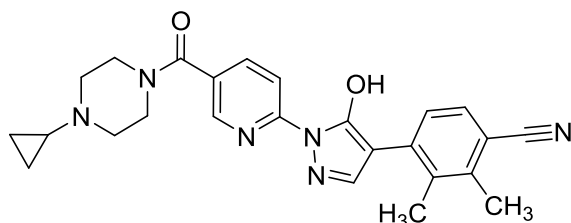
[01235] Приклад 309. 4-(1-(5-(4-Етилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2,3-диметилбензонітрил



[01236]

[01237] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 305, з використанням 2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,23 (t,  $J=7,20$  Гц, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,49 - 2,49 (m, 2 H) 3,16 (d,  $J=7,33$  Гц, 3 H) 3,41 (br. s., 8 H) 7,44 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,78 - 7,80 (m, 1 H) 8,12 (d,  $J=7,33$  Гц, 2 H) 8,47 - 8,63 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,3.

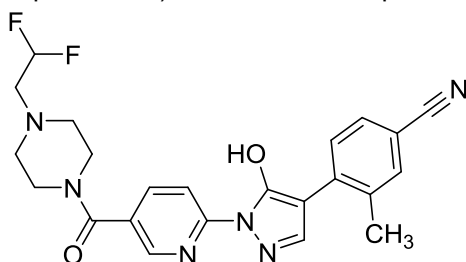
[01238] Приклад 310. 4-(1-(5-(4-Циклопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2,3-диметилбензонітрил



[01239]

[01240] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 305, з використанням 1-циклопропілпіперазину та 2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,80 (br. s., 4 H) 2,30 (s, 3 H) 2,49 (br. s., 3 H) 3,32 - 5,12 (m, 8 H) 7,44 (d,  $J=7,58$  Гц, 1 H) 7,61 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,76 - 8,73 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443,3.

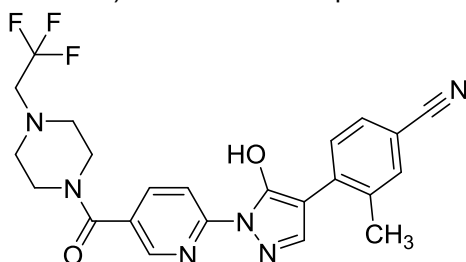
[01241] Приклад 311. 4-(1-(5-(4-(2,2-Дифторетил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01242]

[01243] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 1-(2, 2-дифторетил)піперазину гідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,42 (s, 3 H) 2,58 (br. s., 4 H) 2,79 (td,  $J=15,66$ , 4,29 Гц, 2 H) 3,39 - 3,68 (m, 4 H) 5,95 - 6,35 (m, 1 H) 7,67 (d,  $J=8,26$  Гц, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 8,03 - 8,21 (m, 2 H) 8,53 (m,  $J=2,10$ , 0,90 Гц, 2 H) 13,13 (br. s., 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  453,3 хвилини.

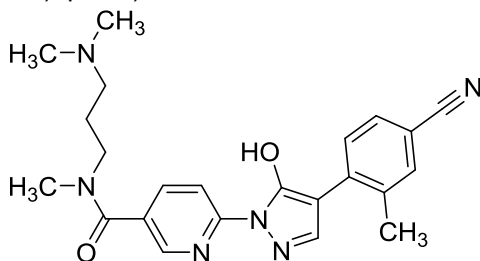
[01244] Приклад 312. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01245]

[01246] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 1-(2,2,2-трифторетил)піперазину дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,42 (s, 3 H) 2,59 - 2,74 (m, 4 H) 3,25 (q,  $J=10,11$  Гц, 2 H) 3,39 - 3,71 (m, 4 H) 7,65 (dd,  $J=8,08$ , 1,52 Гц, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,78 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,06 (dd,  $J=8,72$ , 2,15 Гц, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,39 (d,  $J=8,34$  Гц, 1 H) 8,53 (dd,  $J=2,27$ , 0,76 Гц, 1 H) 12,45 - 13,65 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  471,2.

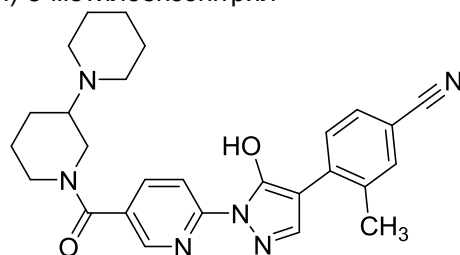
[01247] Приклад 313. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-(диметиламіно)пропіл)-N-метилнікотинамід



[01248]

[01249] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N1,N1,N3-триметилпропан-1,3-діаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,98 (br. s., 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,68 - 2,95 (m, 7 H) 3,00 (s, 3 H) 3,13 (br. s., 1 H) 3,23 - 3,61 (m, 2 H) 7,60 - 7,89 (m, 3 H) 7,99 - 8,82 (m, 4 H) 9,53 (br. s., 1 H) 12,69 - 13,62 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  419,3.

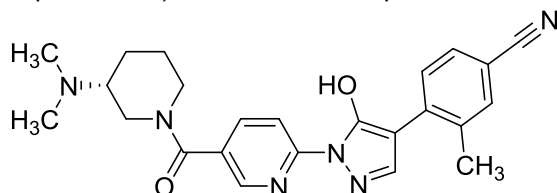
[01250] Приклад 314. 4-(1-(5-([1,3'-Біпіперидин]-1'-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01251]

[01252] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1,3'-біпіперидину дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,54 (d,  $J=12,88$  Гц, 2 H) 1,62 - 1,89 (m, 7 H) 2,17 (d,  $J=10,86$  Гц, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,97 - 3,51 (m, 6 H) 3,56 - 4,15 (m, 1 H) 4,32 - 4,88 (m, 1 H) 7,62 - 7,85 (m, 3 H) 7,82 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 - 8,64 (m, 4 H) 9,40 (br. s., 1 H) 12,56 - 13,62 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  471,3.

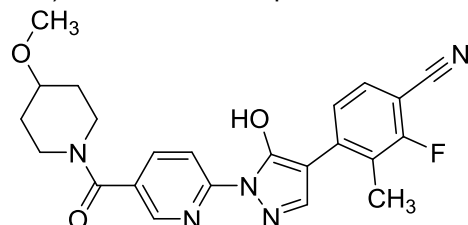
[01253] Приклад 315. (R)-4-(1-(5-(3-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01254]

[01255] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням (R)-N,N-диметилпіперидин-3-аміну дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 - 1,97 (m, 3 H) 2,15 (br. s., 1 H) 2,39 - 2,46 (m, 3 H) 2,54 - 3,71 (m, 10 H) 3,87 - 4,56 (m, 1 H) 7,65 (dd,  $J=8,05$ , 1,71 Гц, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 1 H) 7,80 (d,  $J=7,81$  Гц, 1 H) 8,04 - 8,18 (m, 2 H) 8,40 (d,  $J=8,79$  Гц, 1 H) 8,59 (br. s., 1 H) 12,04 (br. s., 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,3.

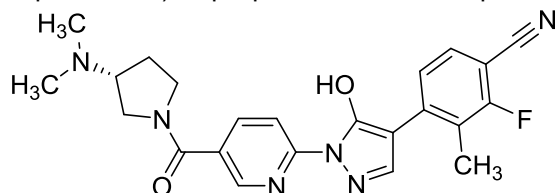
[01256] Приклад 316. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-метоксипіридин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01257]

[01258] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 4-метоксипіперидину.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,49 (br. s., 2 H) 1,75 - 1,97 (m, 2 H) 2,33 (d,  $J=1,95$  Гц, 3 H) 3,11 - 3,68 (m, 7 H) 3,92 (br. s., 1 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 8,07 (d,  $J=7,81$  Гц, 1 H) 8,12 - 8,65 (m, 3 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  436,3.

[01259] Приклад 317. (R)-4-(1-(5-(3-(диметиламіно)піролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил

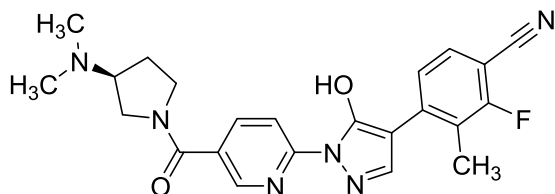


[01260]

[01261] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-N,N-диметилпіролідін-3-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,07 - 2,22 (m, 1 H) 2,33 (s, 4 H) 2,70 - 2,95 (m, 6 H) 3,71 (d,  $J=5,05$  Гц, 3 H) 3,83 - 4,01 (m, 2 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,68 - 7,80 (m, 1 H) 8,05 - 8,61 (m, 3 H) 8,67 (s, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  435,3.

[01262] Приклад 318. (S)-4-(1-(5-(3-(диметиламіно)піролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил

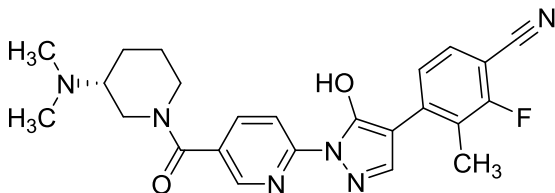




[01263]

[01264] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-N,N-диметилпіролідін-3-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,09 - 2,30 (m, 1 H) 2,33 (d,  $J=2,27$  Гц, 4 H) 2,76 - 2,93 (m, 6 H) 3,52 - 3,78 (m, 3 H) 3,83 - 4,00 (m, 2 H) 7,63 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,74 (t,  $J=7,58$  Гц, 1 H) 8,21 (d,  $J=7,58$  Гц, 3 H) 8,67 (s, 1 H). ). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  435,3.

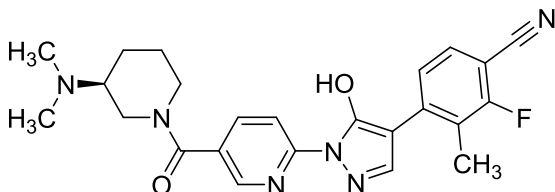
[01265] Приклад 319. (R)-4-(1-(5-(3-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01266]

[01267] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-N,N-диметилпіперидин-3-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,53 (d,  $J=13,18$  Гц, 1 H) 1,77 (m,  $J=16,10$  Гц, 2 H) 2,10 (br. s., 1 H) 2,33 (s, 3 H) 2,57 - 2,89 (m, 6 H) 2,90 - 4,77 (m, 5 H) 7,63 (br. s., 1 H) 7,74 (t,  $J=7,54$  Гц, 1 H) 8,09 (d,  $J=7,81$  Гц, 1 H) 8,24 (br. s., 1 H) 8,35 - 8,66 (m, 2 H) 9,86 (br. s., 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,3.

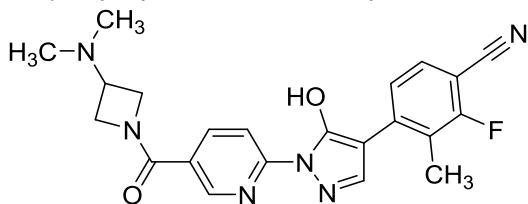
[01268] Приклад 320. (S)-4-(1-(5-(3-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01269]

[01270] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-N,N-диметилпіперидин-3-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,54 (d,  $J=11,12$  Гц, 1 H) 1,78 (m,  $J=16,20$  Гц, 2 H) 2,12 (d,  $J=10,86$  Гц, 1 H) 2,33 (d,  $J=2,27$  Гц, 3 H) 2,67 - 2,94 (m, 6 H) 3,13 - 4,79 (m, 5 H) 7,48 - 7,70 (m, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,98 - 8,34 (m, 2 H) 8,57 (m,  $J=1,50$  Гц, 2 H) 9,44 - 10,31 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,3.

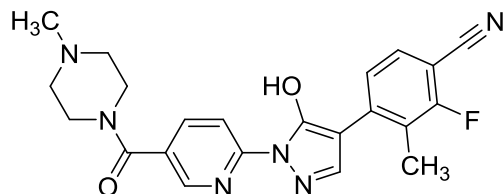
[01271] Приклад 321. 4-(1-(5-(3-(Диметиламіно)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01272]

[01273] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N,N-диметилазетидин-3-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,33 (d,  $J=1,95$  Гц, 3 H) 2,81 (s, 6 H) 4,07 - 4,21 (m, 1 H) 4,29 (br. s., 2 H) 4,47 - 4,59 (m, 1 H) 4,66 (m,  $J=7,80$  Гц, 1 H) 7,63 (br. s., 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,91 - 8,81 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  421,3.

[01274] Приклад 322. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

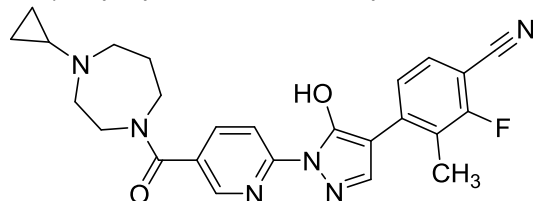


[01275]

[01276] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-метилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,33 (d,  $J=2,53$  Гц, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,17 (s, 8 H) 7,63 (d,  $J=7,58$  Гц, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 8,04 - 8,57 (m, 3 H) 8,59 (d,  $J=1,52$  Гц, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  421,3.

5

[01277] Приклад 323. 4-(1-(5-(4-Циклопропіл-1,4-діазепан-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил

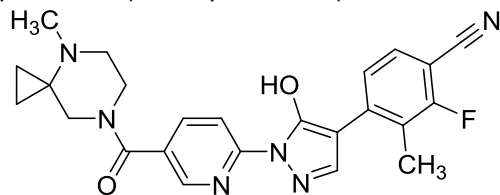


[01278]

[01279] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-циклопропіл-1,4-діазепану.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,66 - 1,06 (m, 4 H) 1,94 - 2,23 (m, 2 H) 2,33 (d,  $J=2,02$  Гц, 3 H) 2,81 - 3,07 (m, 1 H) 3,41 - 4,30 (m, 8 H) 7,54 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 (t,  $J=7,45$  Гц, 1 H) 7,98 - 8,65 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  461,3.

10

[01280] Приклад 324. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-метил-4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

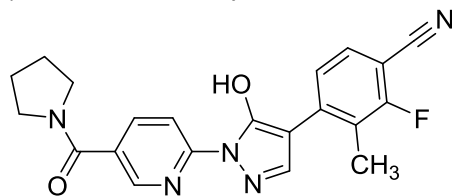


[01281]

[01282] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та метил-4,7-діазаспіро[2.5]октану.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,58 - 1,34 (m, 4 H) 2,33 (d,  $J=2,27$  Гц, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 3,31 - 3,85 (m, 6 H) 7,62 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 7,82 - 8,75 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  447,3.

20

[01283] Приклад 325. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(піролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



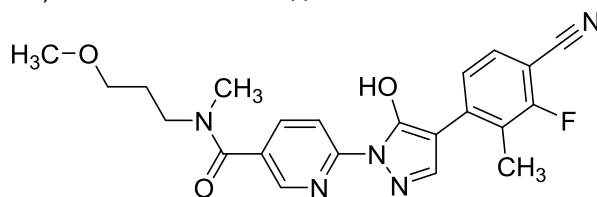
[01284]

[01285] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та піролідину.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,79 - 1,95 (m, 4 H) 2,33 (d,  $J=2,44$  Гц, 3 H) 3,49 (t,  $J=5,61$  Гц, 4 H) 7,42 - 7,82 (m, 2 H) 7,84 - 8,76 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,3.

25

30

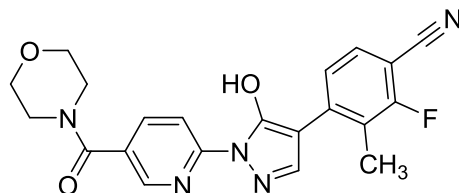
[01286] Приклад 326. 6-(4-(4-Ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)-N-метилнікотинамід



[01287]

[01288] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 3-метокси-N-метилпропан-1-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,66 - 1,93 (m, 2 H) 2,34 (d, J=2,27 Гц, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 3,07 - 3,67 (m, 7 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,70 - 7,81 (m, 1 H) 7,84 - 8,64 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 424,3.

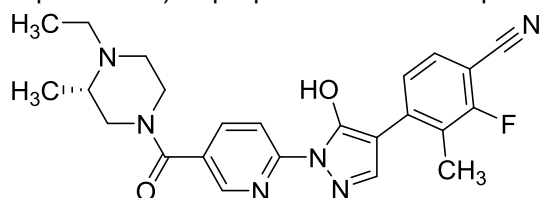
[01289] Приклад 327. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01290]

[01291] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та морфоліну. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,33 (d, J=1,95 Гц, 3 H) 3,34 (br. s., 2 H) 3,64 (br. s., 6 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,74 (t, J=7,32 Гц, 1 H) 7,90 - 8,63 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 408,3.

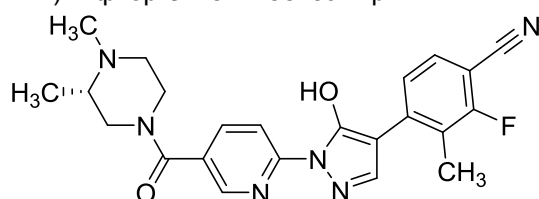
[01292] Приклад 328. (S)-4-(1-(5-(4-етил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01293]

[01294] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1-етил-2-метилпіперазину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,22 (t, J=7,20 Гц, 6 H) 2,33 (d, J=2,27 Гц, 3 H) 3,08 - 3,36 (m, 4 H) 3,42 (br. s., 2 H) 4,11 - 4,93 (m, 3 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,87 - 8,79 (m, 4 H) 9,53 - 10,44 (m, 1 H) 12,23 - 14,36 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 449,3.

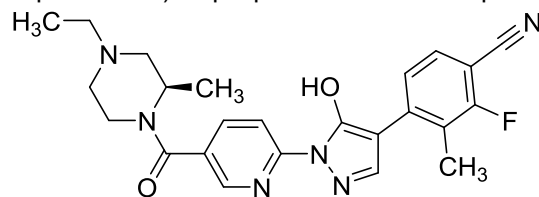
[01295] Приклад 329. (S)-4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01296]

[01297] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1,2-диметилпіперазину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,28 (br. s., 3 H) 2,33 (d, J=2,27 Гц, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,13 - 3,74 (m, 7 H) 7,63 (d, J=6,82 Гц, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,90 - 8,67 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 435,3.

[01298] Приклад 330. (R)-4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил

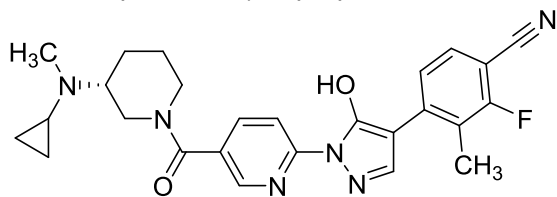


[01299]

[01300] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1-етил-3-метилпіперазину та 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,24 (t, J=7,33 Гц, 3 H) 1,38 (d, J=7,07

Гц, 3 H) 2,33 (d, J=2,53 Гц, 3 H) 2,95 - 3,26 (m, 4 H) 3,34 - 3,55 (m, 2 H) 3,73 - 4,28 (m, 3 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,93 - 8,68 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  449,3.

[01301] Приклад 331. (R)-4-(1-(5-(3-(циклопропіл(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



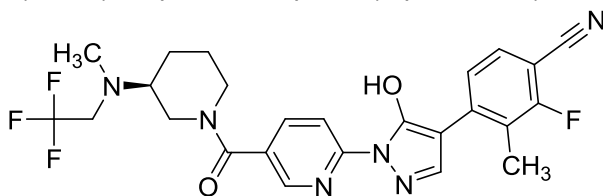
5 [01302]

[01303] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням

6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1-етил-3-метилпіперазину.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,61 - 1,18 (m, 4 H) 1,50 - 1,66 (m, 1 H) 1,71 - 2,01 (m, 2 H) 2,16 - 2,28 (m, 1 H) 2,33 (d, J=2,53 Гц, 3 H) 2,77 - 3,04 (m, 4 H) 3,09 - 3,23 (m, 1 H) 3,70 - 4,02 (m, 4 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,86 - 8,78 (m, 4 H) 8,91 - 9,92 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  475,3.

10

[01304] Приклад 332. (S)-2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(3-(метил(2,2,2-трифторетил)аміно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



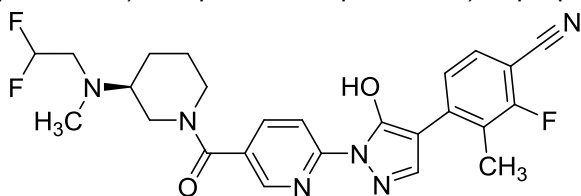
15 [01305]

[01306] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням

6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-N-метил-N-(2,2,2-трифторетил)піперидин-3-аміну.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,34 - 1,92 (m, 4 H) 2,26 - 2,41 (m, 4 H) 2,59 - 2,80 (m, 2 H) 2,93 - 3,36 (m, 3 H) 3,55 (br. s., 1 H) 3,75 - 4,19 (m, 2 H) 4,36 - 4,54 (m, 1 H) 7,55 - 7,68 (m, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 8,53 (s, 4 H). ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  517,3.

20

[01307] Приклад 333. (S)-4-(1-(5-(3-((2,2-дифторетил)(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



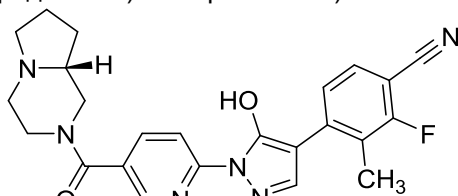
25 [01308]

[01309] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням

6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-N-(2,2-дифторетил)-N-метилпіперидин-3-аміну.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,41 - 1,93 (m, 3 H) 1,98 - 2,06 (m, 1 H) 2,33 (d, J=2,27 Гц, 3 H) 2,52 - 3,90 (m, 9 H) 4,26 - 4,73 (m, 1 H) 5,99 - 6,62 (m, 1 H) 7,63 (d, J=7,33 Гц, 1 H) 7,74 (t, J=7,58 Гц, 1 H) 8,08 (d, J=8,34 Гц, 1 H) 8,13 - 8,51 (m, 2 H) 8,54 (d, J=1,77 Гц, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  499,3.

30

[01310] Приклад 334. (R)-2-фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(октагідропіроло[1,2-a]піразин-2-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

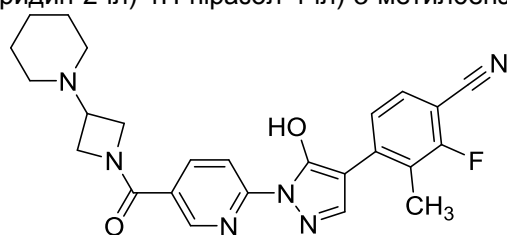


35 [01311]

[01312] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-октагідропіроло[1,2-a]піразину.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,08 (s, 4 H) 2,33 (d, J=2,53 Гц, 3 H) 2,81 - 4,24 (m, 9 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,75 (t, J=7,45 Гц, 1 H) 7,95 - 8,83 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  447,3.

35

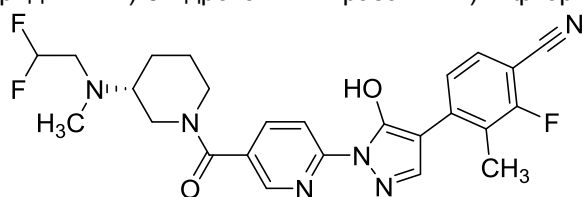
[01313] Приклад 335. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(3-(піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01314]

[01315] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(азетидин-3-іл)піперидину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,22 - 2,00 (m, 6 H) 2,33 (d,  $J=2,27$  Гц, 3 H) 2,84 (br. s., 2 H) 3,23 - 3,70 (m, 2 H) 4,06 - 4,19 (m, 1 H) 4,33 (br. s., 2 H) 4,61 (br. s., 1 H) 4,66 - 4,77 (m, 1 H) 7,63 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 7,75 (t,  $J=7,45$  Гц, 1 H) 7,98 - 8,89 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  461,3.

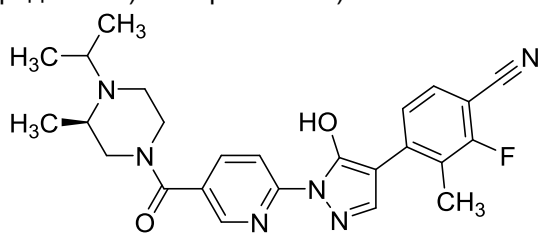
[01316] Приклад 336. (R)-4-(1-(5-(3-((2,2-дифторетил)(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01317]

[01318] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-N-(2,2-дифторетил)-N-метилпіперидин-3-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,41 - 1,58 (m, 1 H) 1,61 - 1,94 (m, 2 H) 1,97 - 2,07 (m, 1 H) 2,33 (d,  $J=2,27$  Гц, 3 H) 2,54 - 2,87 (m, 3 H) 3,11 (br. s., 3 H) 3,40 - 3,97 (m, 2 H) 4,20 - 4,76 (m, 1 H) 6,03 - 6,58 (m, 1 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,68 - 7,80 (m, 1 H) 7,94 - 8,62 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  499,3.

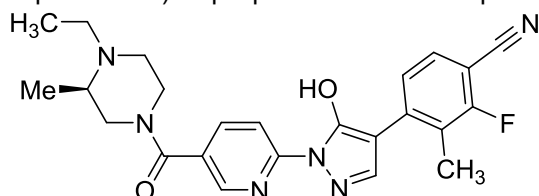
[01319] Приклад 337. (R)-2-фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01320]

[01321] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1-ізопропіл-2-метилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (d,  $J=5,81$  Гц, 4 H) 1,30 (d,  $J=6,32$  Гц, 5 H) 2,33 (d,  $J=2,27$  Гц, 3 H) 2,85 - 3,65 (m, 5 H) 3,89 (br. s., 2 H) 4,20 - 4,83 (m, 1 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,93 - 8,77 (m, 4 H) 9,36 - 10,10 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  463,3.

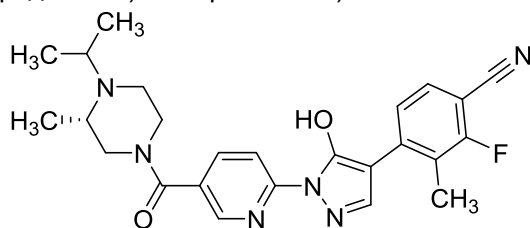
[01322] Приклад 338. (R)-4-(1-(5-(4-етил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01323]

[01324] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1-етил-2-метилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,22 (m,  $J=7,20$ , 7,20 Гц, 6 H) 2,33 (d,  $J=2,27$  Гц, 3 H) 2,91 - 4,72 (m, 9 H) 7,63 (br. s., 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,94 - 8,81 (m, 4 H) 9,52 - 10,21 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  449,3.

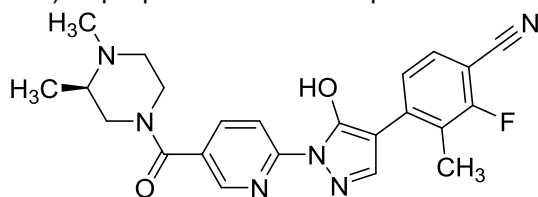
[01325] Приклад 339. (S)-2-фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01326]

5 [01327] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1-ізопропіл-2-метилпіперазину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,02 - 1,50 (m, 9 H) 2,33 (d, J=2,53 Гц, 3 H) 2,88 - 3,64 (m, 5 H) 3,89 (br. s., 2 H) 4,22 - 4,92 (m, 1 H) 7,53 - 7,69 (m, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,84 - 8,79 (m, 4 H) 9,49 - 10,25 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 463,3.

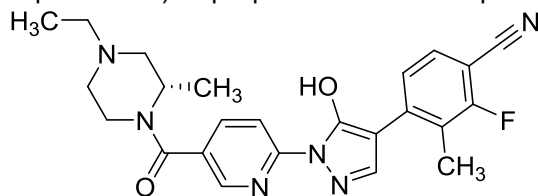
10 [01328] Приклад 340. (R)-4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01329]

15 [01330] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1,2-диметилпіперазину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,01 - 1,53 (m, 3 H) 2,33 (d, J=2,27 Гц, 3 H) 2,84 (br. s., 3 H) 2,93 - 4,70 (m, 7 H) 7,63 (d, J=7,07 Гц, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,88 - 8,77 (m, 4 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 435,3.

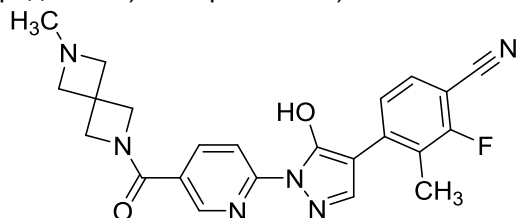
[01331] Приклад 341. (S)-4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрил



[01332]

20 [01333] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1-етил-3-метилпіперазину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,24 (t, J=7,20 Гц, 3 H) 1,38 (d, J=7,07 Гц, 3 H) 2,33 (d, J=2,27 Гц, 3 H) 2,68 - 5,32 (m, 9 H) 7,63 (d, J=7,33 Гц, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,94 - 8,73 (m, 4 H) 8,97 - 10,49 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 449,3.

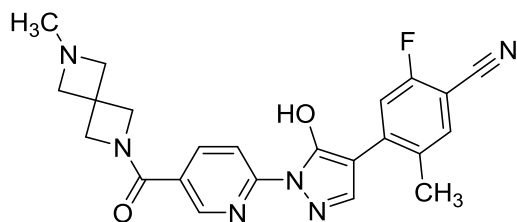
25 [01334] Приклад 342. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(6-метил-2, 6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01335]

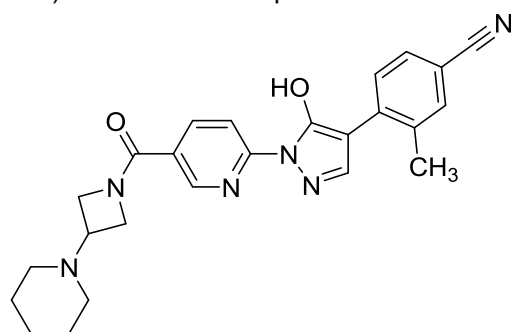
30 [01336] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 301, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-метил-2,6-діазаспіро[3.3]гептану дигідрохлориду. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,33 (d, J=2,27 Гц, 3 H) 2,80 (d, J=4,55 Гц, 3 H) 3,94 - 4,67 (m, 8 H) 7,61 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 8,16 - 8,29 (m, 2 H) 8,42 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,69 (br. s., 1 H). ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 433,3.

35 [01337] Приклад 343. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(6-метил-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-5-метилбензонітрил



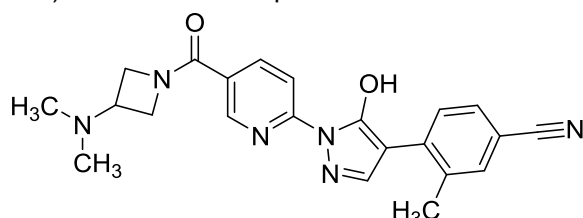
[01338]  
[01339] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 303, з використанням 6-(4-(4-ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-метил-2, 6-діазаспіро[3.3]гептану дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,42 (s, 3 H) 2,80 (br. s., 3 H) 4,05 - 4,44 (m, 6 H) 4,50 - 4,64 (m, 2 H) 7,79 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 7,87 (d,  $J=8,59$  Гц, 1 H) 8,13 - 8,79 (m, 4 H) 9,63 - 10,00 (m, 1 H). ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  433,3.

[01340] Приклад 344. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(3-(піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



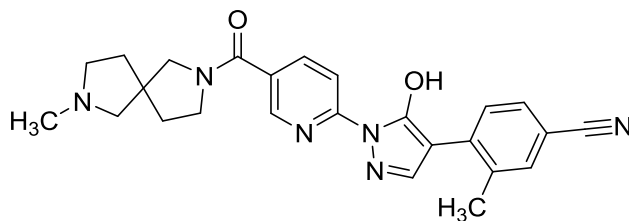
[01341]  
[01342] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(азетидин-3-іл)піперидину дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,36 (d,  $J=4,80$  Гц, 2 H) 1,41 - 1,54 (m, 4 H) 2,23 - 2,34 (m, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 3,13 - 3,21 (m, 1 H) 3,86 (dd,  $J=9,47$ , 4,67 Гц, 1 H) 4,05 (t,  $J=8,46$  Гц, 1 H) 4,20 (d,  $J=4,80$  Гц, 1 H) 4,28 - 4,43 (m, 1 H) 7,55 (dd,  $J=8,08$ , 1,52 Гц, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,78 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,15 (dd,  $J=8,72$ , 2,40 Гц, 1 H) 8,35 (d,  $J=8,84$  Гц, 1 H) 8,65 (dd,  $J=2,27$ , 0,76 Гц, 1 H) 12,19 - 13,21 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443,3

[01343] Приклад 345. 4-(1-(5-(3-(Диметиламіно)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01344]  
[01345] Поєднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (105 мг, 0,328 ммоль), N1-((етиліміно)метилден)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діамін гідрохлорид (94,0 мг, 0,490 ммоль), НОВТ (66,4 мг, 0,492 ммоль) в DMF (1,0 мл) та додавали N,N-диізопропілетиламін (0,285 мл, 1,639 ммоль). Потім додавали N,N-диметилазетидин-3-аміно гідрохлорид (67,2 мг, 0,492 ммоль) та реакційної суміші дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили водою (3,5 мл) та підкисляли до pH 4 10% лимонною кислотою з одержанням твердої речовини, яку збирали за допомогою фільтрації, промивали водою, метанолом та діетиловим етером, та висушували з одержанням титульної сполуки у вигляді цитратної солі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,17 (s, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 - 2,58 (m, 1 H) 2,61 - 2,68 (m, 1 H) 3,24 (ddd,  $J=12,25$ , 7,07, 5,18 Гц, 1 H) 3,87 (d,  $J=5,05$  Гц, 1 H) 4,07 (t,  $J=8,34$  Гц, 1 H) 4,20 (br. s., 1 H) 4,37 (t,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,57 (dd,  $J=7,96$ , 1,39 Гц, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,75 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,17 (dd,  $J=8,59$ , 2,27 Гц, 1 H) 8,34 (d,  $J=8,84$  Гц, 1 H) 8,66 (dd,  $J=2,27$ , 0,76 Гц, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  403,1.

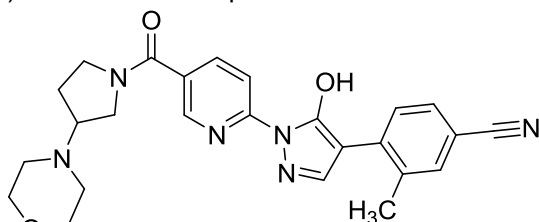
[01346] Приклад 346. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(7-метил-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01347]

[01348] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-метил-2,7-діазаспіро[4.4]нонану з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,81 - 1,98 (m, 1 H) 2,07 (d, J=7,83 Гц, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,77 - 2,86 (m, 2 H) 2,89 (br. s., 1 H) 2,97 - 3,14 (m, 1 H) 3,14 - 3,29 (m, 1 H) 3,49 (d, J=11,62 Гц, 1 H) 3,60 (d, J=7,83 Гц, 4 H) 3,67 (d, J=8,34 Гц, 1 H) 7,67 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,04 - 8,28 (m, 2 H) 8,43 (br. s., 1 H) 8,67 (d, J=8,34 Гц, 1 H) 9,73 - 10,22 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 443,2.

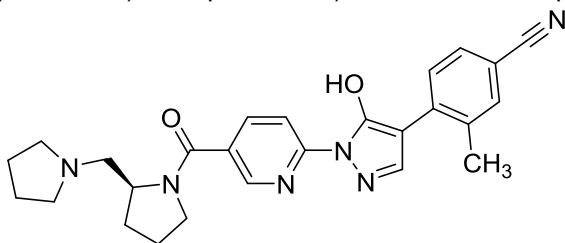
[01349] Приклад 347. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(3-морфолінопіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01350]

[01351] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 4-(піролідін-3-іл)морфоліну з одержанням титульної сполуки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,68 - 1,84 (m, 1 H) 2,04 - 2,20 (m, 1 H) 2,29 - 2,39 (m, 1 H) 2,39 - 2,48 (m, 5 H) 2,77 - 2,97 (m, 1 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 3,37 - 3,84 (m, 8 H) 7,65 (dd, J=8,08, 1,52 Гц, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,78 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,19 (td, J=5,49, 2,40 Гц, 1 H) 8,36 (br. s., 1 H) 8,65 (s, 1 H) 13,03 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 459,2.

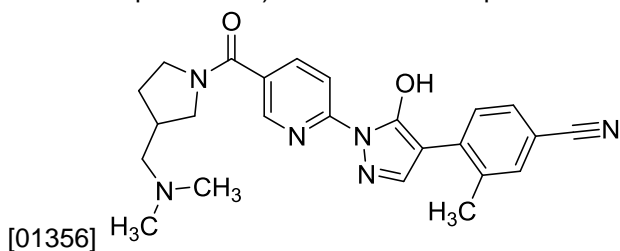
[01352] Приклад 348. (S)-4-(5-гідрокси-1-(5-(2-(піролідін-1-ілметил)піролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01353]

[01354] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1-(піролідін-2-ілметил)піролідіну з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,71 - 1,88 (m, 2 H) 1,88 - 1,99 (m, 3 H) 1,99 - 2,10 (m, 3 H) 2,11 - 2,22 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,12 (br. s., 1 H) 3,21 (br. s., 1 H) 3,26 - 3,36 (m, 1 H) 3,45 - 3,56 (m, 2 H) 3,59 - 3,75 (m, 2 H) 3,83 (br. s., 1 H) 4,44 - 4,63 (m, 1 H) 7,66 (dd, J=8,08, 1,52 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 8,18 (d, J=5,81 Гц, 1 H) 8,19 - 8,27 (m, 1 H) 8,42 (br. s., 1 H) 8,63 - 8,75 (m, 1 H) 9,46 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 457,2.

[01355] Приклад 349. 4-(1-(5-(3-((диметиламіно)метил)піролідін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

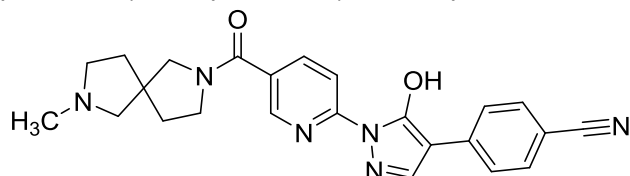


[01356]



[01357] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N,N-диметил-1-(піролідин-3-іл)метанаміну з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,63 - 1,76 (m, 1 H) 2,05 - 2,20 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,57 - 2,73 (m, 1 H) 2,77 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,08 - 3,21 (m, 1 H) 3,21 - 3,37 (m, 2 H) 3,47 - 3,69 (m, 2 H) 3,69 - 3,86 (m, 1 H) 7,67 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,77 (br. s., 1 H) 8,19 (d, J=5,31 Гц, 2 H) 8,43 (br. s., 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,35 - 9,67 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 431,2.

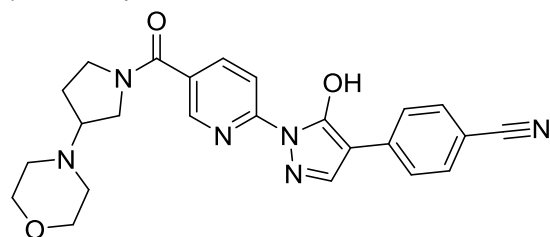
[01358] Приклад 350. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(7-метил-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)бензонітрил



[01359]

[01360] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 2-метил-2,7-діазаспіро[4.4]нонану з одержанням солі з TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,81 - 2,01 (m, 2 H) 2,07 (d, J=8,08 Гц, 2 H) 2,81 (br. s., 2 H) 2,89 (br. s., 1 H) 2,98 - 3,14 (m, 1 H) 3,18 (dd, J=13,01, 7,45 Гц, 1 H) 3,44 - 3,76 (m, 6 H) 7,80 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,06 - 8,28 (m, 3 H) 8,54 (d, J=17,68 Гц, 1 H) 8,67 (d, J=7,07 Гц, 2 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 429,2.

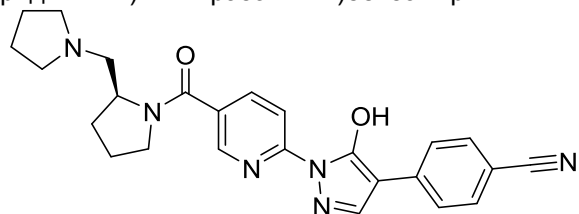
[01361] Приклад 351. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(3-морфолінопіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)бензонітрил



[01362]

[01363] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 4-(піролідин-3-іл)морфоліну з одержанням солі з TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 2,28 - 2,44 (m, 1 H) 3,32 (br. s., 4 H) 3,49 - 3,70 (m, 2 H) 3,75 (d, J=4,29 Гц, 3 H) 3,87 (br. s., 2 H) 3,97 (br. s., 2 H) 7,80 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,15 (d, J=6,82 Гц, 2 H) 8,21 (br. s., 1 H) 8,37 - 8,58 (m, 1 H) 8,67 (br. s., 2 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 445,2.

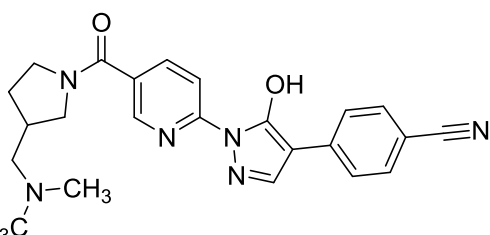
[01364] Приклад 352. (S)-4-(5-гідрокси-1-(5-(2-(піролідин-1-ілметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)бензонітрил



[01365]

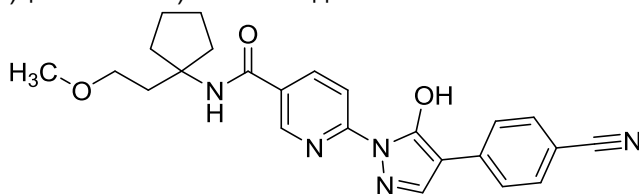
[01366] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням (S)-1-(піролідин-2-ілметил)піролідину з одержанням солі з TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,71 - 1,87 (m, 2 H) 1,87 - 1,99 (m, 3 H) 1,99 - 2,11 (m, 2 H) 2,11 - 2,23 (m, 1 H) 3,03 - 3,17 (m, 1 H) 3,21 (br. s., 1 H) 3,26 - 3,36 (m, 1 H) 3,44 - 3,57 (m, 2 H) 3,65 (dt, J=10,04, 6,98 Гц, 2 H) 3,82 (br. s., 1 H) 4,48 - 4,61 (m, 1 H) 7,80 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,06 - 8,20 (m, 2 H) 8,20 - 8,31 (m, 1 H) 8,40 - 8,59 (m, 1 H) 8,59 - 8,79 (m, 2 H) 9,33 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 443,2.

[01367] Приклад 353. 4-(1-(5-(3-((диметиламіно)метил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)бензонітрил



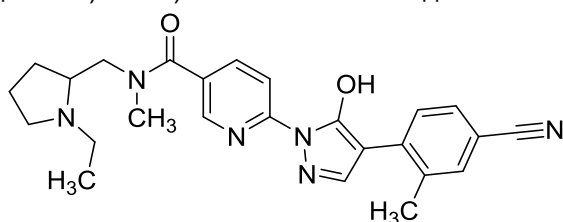
- [01368] CN(C)CC1CCN(C1)CCOC  
 [01369] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням N,N-диметил-1-(піролідин-3-іл)метанаміну з одержанням солі з TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,62 - 1,77 (m, 1 H) 2,05 - 2,19 (m, 1 H) 2,58 - 2,73 (m, 1 H) 2,77 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,11 - 3,21 (m, 1 H) 3,25 (d, J=6,82 Гц, 1 H) 3,27 - 3,37 (m, 1 H) 3,46 - 3,69 (m, 2 H) 3,69 - 3,86 (m, 1 H) 7,80 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,06 - 8,26 (m, 3 H) 8,36 - 8,61 (m, 1 H) 8,61 - 8,79 (m, 2 H) 9,37 - 9,67 (m, 1 H) 13,49 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 417,2.

[01370] Приклад 354. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(2-метоксіетил)циклопентил)нікотинамід



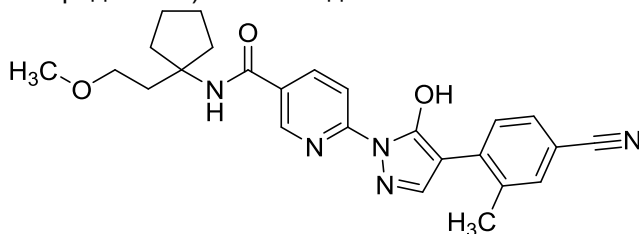
- [01371]  
 [01372] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 1-(2-метоксіетил)циклопентанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,55 - 1,75 (m, 6 H) 2,07 - 2,16 (m, 2 H) 2,16 - 2,27 (m, 2 H) 3,16 - 3,22 (m, 3 H) 3,38 (t, J=6,95 Гц, 2 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,13 (d, J=7,07 Гц, 2 H) 8,37 (d, J=6,57 Гц, 2 H) 8,62 (br. s., 1 H) 8,79 - 8,88 (m, 1 H) 13,50 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 432,2.

[01373] Приклад 355. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-етилпіролідин-2-іл)метил)-N-метилнікотинамід



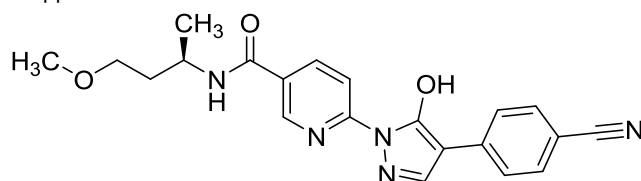
- [01374]  
 [01375] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(1-етилпіролідин-2-іл)-N-метилметанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,92 - 1,36 (m, 3 H) 1,60 - 1,96 (m, 2 H) 2,11 (br. s., 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,60 - 2,95 (m, 2 H) 3,06 (br. s., 3 H) 3,12 - 3,58 (m, 5 H) 3,58 - 3,84 (m, 1 H) 7,54 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,98 (dd, J=8,72, 2,15 Гц, 1 H) 8,07 (br. s., 1 H) 8,48 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,50 - 8,54 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 445,2.

[01376] Приклад 356. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-циклопропілпіперидин-4-іл)нікотинамід



- [01377]  
 [01378] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(2-метоксіетил)циклопентанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,54 - 1,75 (m, 6 H) 2,12 (t, J=6,95 Гц, 2 H) 2,15 - 2,25 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,38 (t, J=6,95 Гц, 2 H) 7,66 (dd, J=7,96, 1,39 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,76 (br. s., 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,14 (br. s., 1 H) 8,37 (d, J=6,57 Гц, 2 H) 8,81 - 8,88 (m, 1 H) 13,14 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 446,3

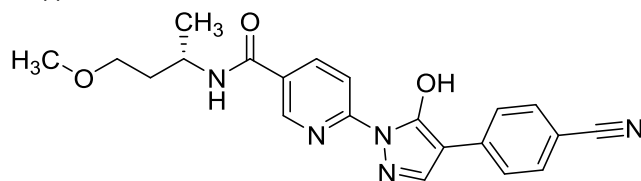
[01379] Приклад 357. (R)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутан-2-іл)нікотинамід



[01380]

5 [01381] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням (R)-4-метоксибутан-2-аміну з одержанням титульної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 1,59 - 1,70 (m, 1 H) 1,70 - 1,81 (m, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 3,31 (t, J=6,57 Гц, 2 H) 3,99 - 4,11 (m, 1 H) 7,72 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,07 (d, J=6,82 Гц, 2 H) 8,35 (d, J=8,08 Гц, 3 H) 8,56 (br. s., 1 H) 8,74 - 8,93 (m, 1 H) 13,42 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,2.

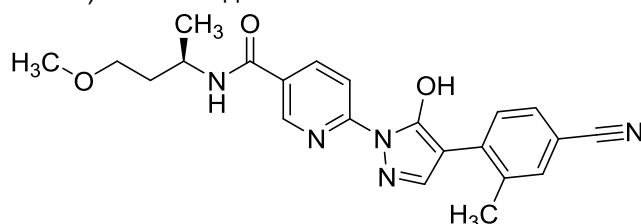
10 [01382] Приклад 358. (S)-6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутан-2-іл)нікотинамід



[01383]

15 [01384] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням (S)-4-метоксибутан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 1,68 - 1,77 (m, 1 H) 1,77 - 1,87 (m, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,39 (t, J=6,57 Гц, 2 H) 4,08 - 4,18 (m, 1 H) 7,79 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 8,14 (d, J=6,57 Гц, 2 H) 8,42 (d, J=7,83 Гц, 3 H) 8,64 (br. s., 1 H) 8,87 - 8,93 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,2.

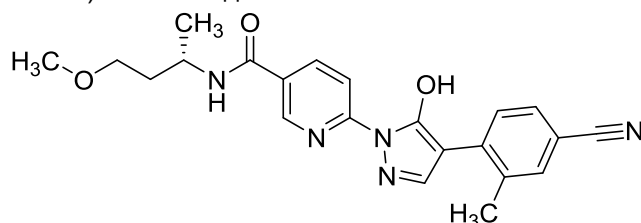
[01385] Приклад 359. (R)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутан-2-іл)нікотинамід



[01386]

20 [01387] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-4-метоксибутан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 1,77 - 1,89 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,39 (t, J=6,57 Гц, 2 H) 4,05 - 4,20 (m, 1 H) 7,67 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,43 (d, J=7,07 Гц, 3 H) 8,87 - 8,95 (m, 1 H) 12,98 - 13,34 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,2.

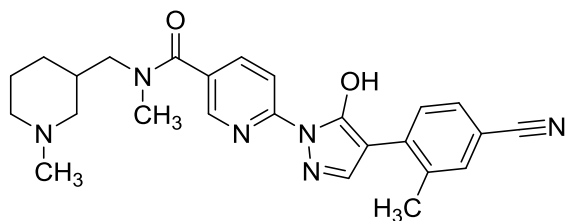
25 [01388] Приклад 360. (S)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(4-метоксибутан-2-іл)нікотинамід



[01389]

30 [01390] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-4-метоксибутан-2-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 1,77 - 1,88 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,39 (t, J=6,57 Гц, 2 H) 4,06 - 4,20 (m, 1 H) 7,67 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,43 (d, J=7,33 Гц, 3 H) 8,89 - 8,95 (m, 1 H) 13,16 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,2.

35 [01391] Приклад 361. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-метил-N-((1-метилпіперидин-3-іл)метил)нікотинамід

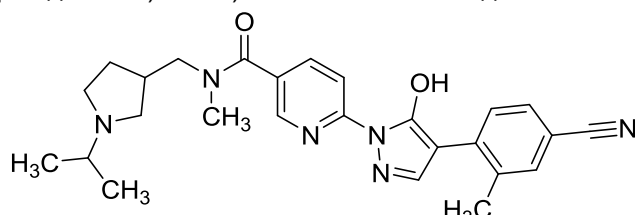


[01392]

[01393] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N-метил-1-(1-метилпіперидин-3-іл)метанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,09 - 1,27 (m, 1 H) 1,45 - 1,92 (m, 3 H) 2,15 (br. s., 2 H) 2,37 - 2,47 (m, 4 H) 2,57 - 2,75 (m, 3 H) 2,96 (s, 4 H) 3,28 (dd,  $J=12,88, 5,81$  Гц, 3 H) 3,49 (d,  $J=15,41$  Гц, 1 H) 7,47 (d,  $J=8,53$  Гц, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,89 (br. s., 1 H) 8,20 (d,  $J=8,34$  Гц, 1 H) 8,49 (br. s., 1 H) 8,52 (d,  $J=8,84$  Гц, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,2.

[01394] Приклад 362.

6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-ізопропілпіролідин-3-іл)метил)-N-метилнікотинамід

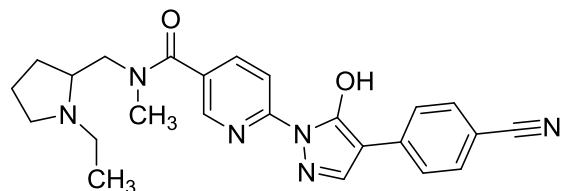


[01395]

[01396] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(1-ізопропілпіролідин-3-іл)-N-метилметанаміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,21 (br. s., 5 H) 2,09 (br. s., 1 H) 2,42 (s, 3 H) 2,60 - 2,78 (m, 1 H) 2,90 - 3,09 (m, 4 H) 3,09 - 3,44 (m, 5 H) 7,44 (d,  $J=8,49$  Гц, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,76 - 7,80 (m, 1 H) 7,85 (d,  $J=7,33$  Гц, 1 H) 8,30 (d,  $J=8,34$  Гц, 1 H) 8,45 (br. s., 1 H) 8,55 (d,  $J=8,59$  Гц, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  459,2.

[01397] Приклад 363.

6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-етилпіролідин-2-іл)метил)-N-метилнікотинамід

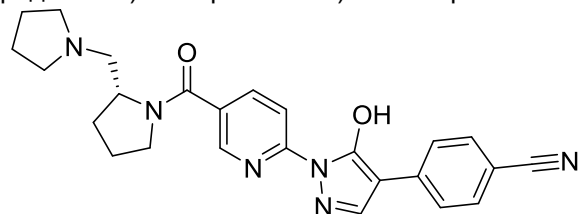


[01398]

[01399] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 1-(1-етилпіролідин-2-іл)-N-метилметанаміну з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,14 - 1,40 (m, 3 H) 1,76 - 1,91 (m, 1 H) 1,99 (d,  $J=5,56$  Гц, 2 H) 2,21 - 2,36 (m, 1 H) 3,04 (s, 3 H) 3,19 (br. s., 2 H) 3,43 (br. s., 1 H) 3,64 (br. s., 1 H) 3,76 (br. s., 1 H) 3,85 (br. s., 2 H) 7,79 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 3 H) 8,33 - 8,63 (m, 2 H) 8,63 - 8,79 (m, 1 H) 9,39 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,2.

[01400] Приклад 364.

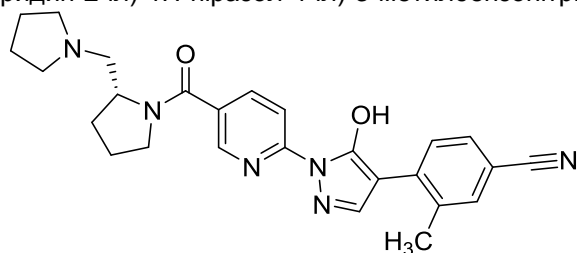
(R)-4-(5-гідрокси-1-(5-(2-(піролідин-1-ілметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)бензонітрил



[01401]

[01402] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням (R)-1-(піролідин-2-ілметил)піролідину з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,68 - 1,87 (m, 2 H) 1,87 - 1,99 (m, 3 H) 2,06 (d,  $J=10,86$  Гц, 2 H) 2,11 - 2,23 (m, 1 H) 3,01 - 3,26 (m, 2 H) 3,26 - 3,37 (m, 1 H) 3,44 - 3,57 (m, 2 H) 3,59 - 3,73 (m, 2 H) 3,82 (br. s., 1 H) 4,48 - 4,62 (m, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,15 (d,  $J=7,33$  Гц, 2 H) 8,22 (dd,  $J=8,59, 2,02$  Гц, 1 H) 8,49 (br. s., 1 H) 8,68 (d,  $J=1,52$  Гц, 2 H) 9,43 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443,3.

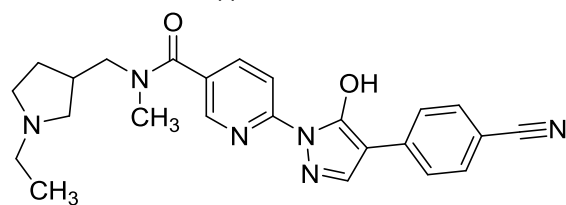
[01403] Приклад 365. (R)-4-(5-гідрокси-1-(5-(2-(піролідин-1-іметил)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01404]

[01405] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1-(піролідин-2-ілметил)піролідину з одержанням солі з TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,69 - 1,87 (m, 2 H) 1,87 - 1,99 (m, 3 H) 2,06 (d, J=10,61 Гц, 2 H) 2,11 - 2,24 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,12 (br. s., 1 H) 3,21 (br. s., 1 H) 3,26 - 3,37 (m, 1 H) 3,44 - 3,57 (m, 2 H) 3,60 - 3,73 (m, 2 H) 3,83 (br. s., 1 H) 4,47 - 4,61 (m, 1 H) 7,62 - 7,70 (m, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,76 (br. s., 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,22 (dd, J=8,59, 1,52 Гц, 1 H) 8,45 (br. s., 1 H) 8,64 - 8,73 (m, 1 H) 9,37 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 457,3.

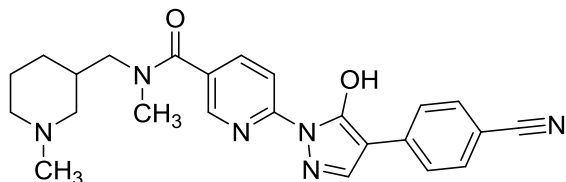
[01406] Приклад 366. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-((1-етилпіролідин-3-іл)метил)-N-метилнікотинамід



[01407]

[01408] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 1-(1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилметанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 (br. s., 3 H) 1,61 - 1,94 (m, 1 H) 2,02 - 2,32 (m, 1 H) 2,64 - 2,96 (m, 2 H) 3,02 (s, 4 H) 3,19 (br. s., 3 H) 3,33 - 3,86 (m, 5 H) 7,80 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,14 (br. s., 3 H) 8,35 - 8,76 (m, 3 H) 9,72 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 445,3.

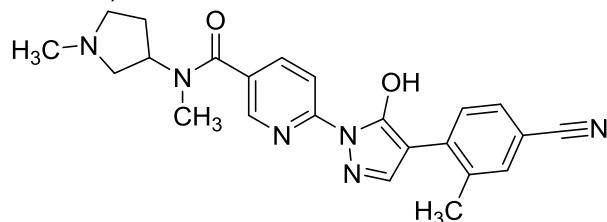
[01409] Приклад 367. 6-(4-(4-Ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-метил-N-((1-метилпіперидин-2-іл)метил)нікотинамід



[01410]

[01411] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням N-метил-1-(1-метилпіперидин-2-іл)метанаміну з одержанням солі з соляною кислотою. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,42 (d, J=12,38 Гц, 1 H) 1,55 - 2,02 (m, 4 H) 2,67 - 2,87 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 3,06 - 3,20 (m, 1 H) 3,36 (br. s., 1 H) 3,46 - 4,14 (m, 5 H) 7,72 (d, J=8,34 Гц, 2 H) 8,08 (br. s., 3 H) 8,58 (br. s., 3 H) 10,42 - 11,10 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 431,3.

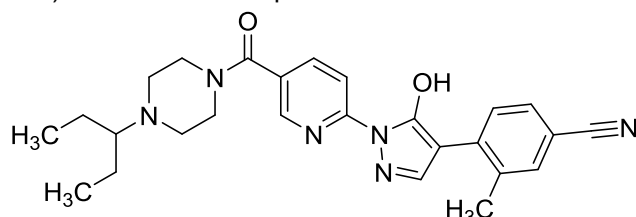
[01412] Приклад 368. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-метил-N-(1-метилпіролідин-3-іл)нікотинамід



[01413]

[01414] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N,1-диметилпіролідин-3-аміно з одержанням солі з TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,09 - 2,32 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,76 - 2,94 (m, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 3,13 - 3,45 (m, 2 H) 3,72 (br. s., 2 H) 4,94 (br. s., 1 H) 7,61 - 7,84 (m, 3 H) 8,01 - 8,26 (m, 2 H) 8,42 (br. s., 1 H) 8,58 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 417,2.

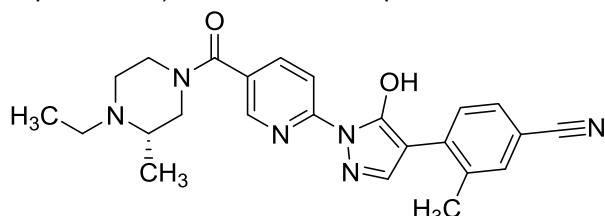
[01415] Приклад 369. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-(пентан-3-іл)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01416]

[01417] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-(пентан-3-іл)піперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,88 (t, J=7,33 Гц, 6 H) 1,29 (dt, J=14,08, 6,98 Гц, 2 H) 1,47 (dt, J=14,08, 6,98 Гц, 2 H) 2,26 (t, J=6,57 Гц, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,56 (br. s., 4 H) 3,37 - 3,48 (m, 2 H) 3,62 (br. s., 2 H) 7,64 (dd, J=8,08, 1,52 Гц, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,05 (dd, J=8,59, 2,27 Гц, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,39 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,53 (d, J=2,27 Гц, 1 H) 12,82 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  459,3.

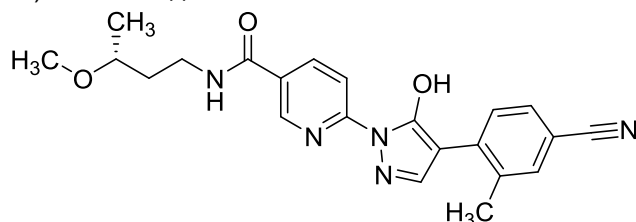
[01418] Приклад 370. (S)-4-(1-(5-(4-етил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01419]

[01420] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1-етил-2-метилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,87 - 1,19 (m, 6 H) 2,42 (s, 3 H) 2,47 (br. s., 1 H) 2,52 - 2,59 (m, 1 H) 2,62 - 2,76 (m, 1 H) 2,77 - 2,98 (m, 2 H) 3,06 (d, J=10,61 Гц, 1 H) 3,35 (br. s., 1 H) 3,46 - 3,75 (m, 1 H) 4,05 (br. s., 1 H) 7,60 (dd, J=7,96, 1,64 Гц, 1 H) 7,66 (d, J=1,26 Гц, 1 H) 7,90 (d, J=8,34 Гц, 1 H) 8,01 (dd, J=8,72, 2,15 Гц, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,43 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,51 (d, J=1,77 Гц, 1 H) 11,83 - 12,92 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  431,3.

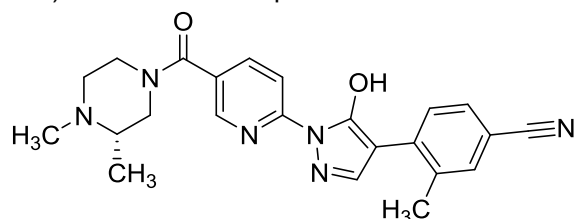
[01421] Приклад 371. (R)-6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксибутил)нікотинамід



[01422]

[01423] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-3-метоксибутан-1-аміну гідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 (d, J=6,32 Гц, 3 H) 1,58 - 1,79 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,30 - 3,42 (m, 3 H) 7,66 (dd, J=7,83, 1,26 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (br. s., 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,29 - 8,59 (m, 2 H) 8,68 (t, J=5,31 Гц, 1 H) 8,87 - 8,94 (m, 1 H) 13,17 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  406,2.

[01424] Приклад 372. (S)-4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

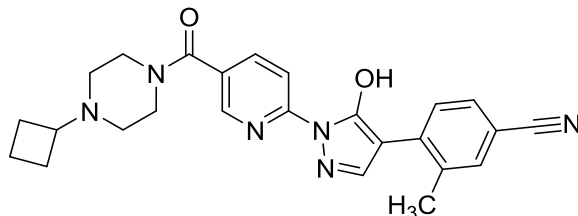


[01425]

[01426] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1,2-диметилпіперазину дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (br. s., 3 H)

2,36 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 2,90 (br. s., 1 H) 3,04 (br. s., 1 H) 3,26 (br. s., 2 H) 3,41 - 3,57 (m, 1 H) 3,73 (d, J=17,68 Гц, 1 H) 4,29 (br. s., 1 H) 7,59 (dd, J=8,08, 1,52 Гц, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,03 (dd, J=8,59, 2,02 Гц, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,35 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 8,51 (d, J=1,52 Гц, 1 H) 12,09 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 417,3.

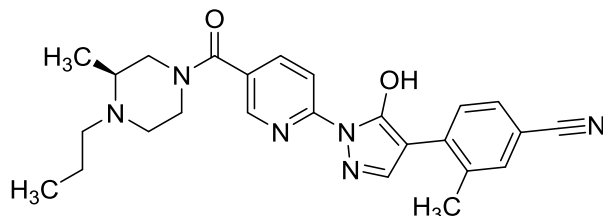
- 5 [01427] Приклад 373. 4-(1-(5-(4-циклобутилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01428]

[01429] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-циклобутилпіперазину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,58 - 1,71 (m, 2 H) 1,76 - 1,90 (m, 2 H) 1,90 - 2,07 (m, 2 H) 2,37 (br. s., 4 H) 2,42 (s, 3 H) 2,83 (quin, J=7,71 Гц, 1 H) 3,44 (d, J=7,07 Гц, 2 H) 3,64 (br. s., 2 H) 7,63 (dd, J=7,96, 1,64 Гц, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,84 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,03 (dd, J=8,59, 2,27 Гц, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,40 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,52 (dd, J=2,27, 0,76 Гц, 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 443,3.

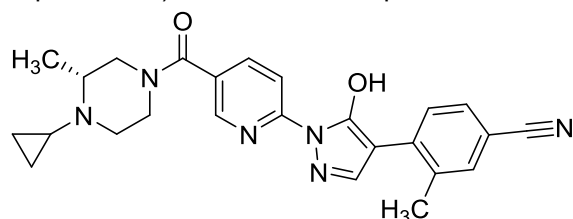
- 15 [01430] Приклад 374. (S)-4-(5-гідрокси-1-(5-(3-метил-4-пропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01431]

[01432] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-2-метил-1-пропілпіперазину дигідрохлориду. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 0,90 - 1,15 (m, 3 H) 1,35 - 1,56 (m, 2 H) 2,31 - 2,41 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,58 - 2,73 (m, 2 H) 2,81 - 3,01 (m, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 2 H) 3,44 - 3,65 (m, 1 H) 4,02 (br. s., 1 H) 7,62 (dd, J=8,05, 1,71 Гц, 1 H) 7,69 (d, J=0,98 Гц, 1 H) 7,86 (d, J=7,81 Гц, 1 H) 8,03 (dd, J=8,54, 2,20 Гц, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,41 (d, J=8,30 Гц, 1 H) 8,52 (d, J=1,95 Гц, 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 445,3.

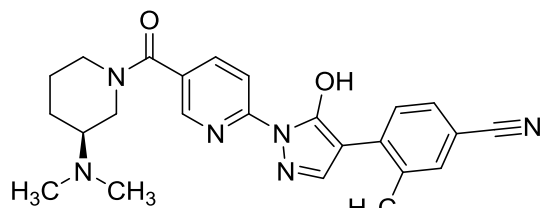
- 25 [01433] Приклад 375. (R)-4-(1-(5-(4-циклопропіл-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01434]

[01435] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-2-метилпіперазину дигідрохлориду. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,26 (br. s., 1 H) 0,36 - 0,51 (m, 2 H) 0,61 (d, J=5,56 Гц, 1 H) 0,93 - 1,29 (m, 3 H) 1,65 (br. s., 1 H) 2,16 - 2,40 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,58 (br. s., 1 H) 2,75 - 3,03 (m, 2 H) 3,15 (br. s., 1 H) 3,43 - 3,59 (m, 1 H) 4,09 (br. s., 1 H) 7,66 (d, J=8,32 Гц, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,78 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,06 (dd, J=8,59, 2,02 Гц, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,38 (br. s., 1 H) 8,53 (d, J=1,77 Гц, 1 H); ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 443,3.

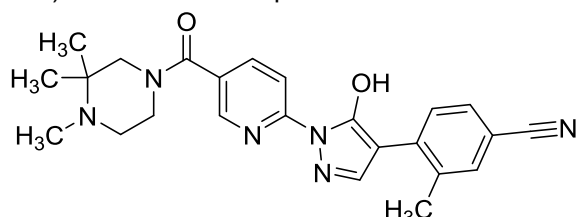
- 35 [01436] Приклад 376. (S)-4-(1-(5-(3-(диметиламіно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01437]

[01438] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-N,N-диметилпіперидин-3-аміно дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,53 (d, J=13,39 Гц, 1 H) 1,83 (br. s., 2 H) 2,06 - 2,23 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,81 (br. s., 7 H) 3,04 - 3,25 (m, 1 H) 3,35 - 3,42 (m, 1 H) 3,54 (br. s., 1 H) 4,02 (br. s., 1 H) 4,44 (br. s., 1 H) 7,67 (d, J=8,22 Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 8,11 (dd, J=8,59, 1,77 Гц, 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,42 (br. s., 1 H) 8,58 (d, J=1,52 Гц, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,3.

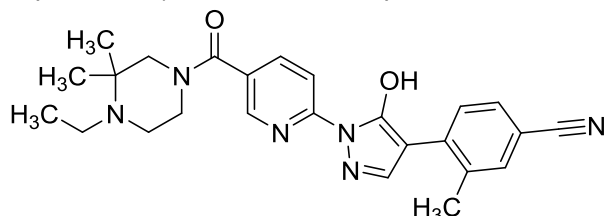
[01439] Приклад 377. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(3,3,4-триметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01440]

[01441] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1,2,2-триметилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,95 (br. s., 6 H) 2,20 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,60 (t, J=5,05 Гц, 2 H) 2,97 - 3,72 (m, 4 H) 7,53 (dd, J=8,08, 1,52 Гц, 1 H) 7,59 (d, J=1,01 Гц, 1 H) 7,85 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,93 (d, J=7,33 Гц, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,36 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,43 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,3.

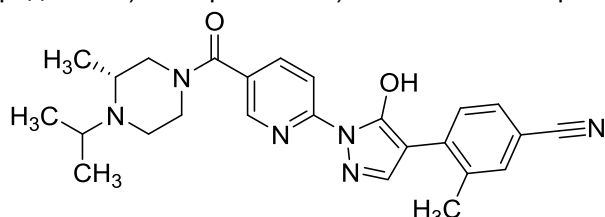
[01442] Приклад 378. 4-(1-(5-(4-Етил-3,3-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01443]

[01444] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-етил-2,2-диметилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНІТРИЛ- $\text{d}_3$ )  $\delta$  ppm 0,79 - 1,20 (m, 9 H) 2,36 - 2,48 (m, 5 H) 2,59 (d, J=6,06 Гц, 2 H) 3,15 (br. s., 1 H) 3,44 (br. s., 2 H) 3,69 (br. s., 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,60 - 7,63 (m, 1 H) 7,63 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,01 (br. s., 2 H) 8,42 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,3.

[01445] Приклад 379. (R)-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

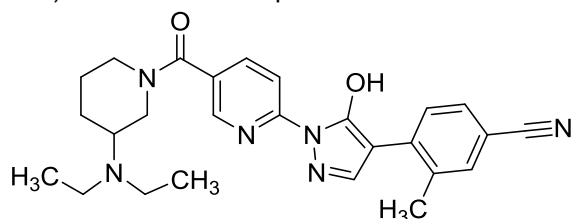


[01446]

[01447] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1-ізопропіл-2-метилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ- $\text{d}$ )  $\delta$  ppm 0,93 (br. s., 3 H) 1,01 (br. s., 2 H) 1,16 (br. s., 5 H) 2,43 (s, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,61 (d, J=12,20 Гц, 1 H) 2,75 - 2,98 (m, 1 H) 3,07 (br. s., 1 H) 3,29 (br. s., 2 H) 4,39 (br. s., 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 3 H) 7,68 (s, 1 H) 7,95 - 8,11 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,3.



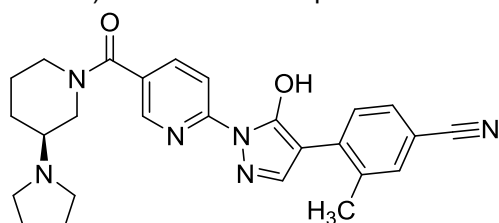
[01448] Приклад 380. 4-(1-(5-(3-(Діетиламіно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01449]

[01450] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N,N-діетилпіперидин-3-аміну дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  ppm 1,26 (br. s., 6 H) 1,57 (br. s., 2 H) 1,76 - 2,17 (m, 2 H) 2,36 - 2,90 (m, 9 H) 3,02 (br. s., 1 H) 3,70 (br. s., 1 H) 4,52 - 4,92 (m, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 3 H) 7,63 - 7,73 (m, 1 H) 7,95 - 8,10 (m, 2 H) 8,43 (s, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  459,3.

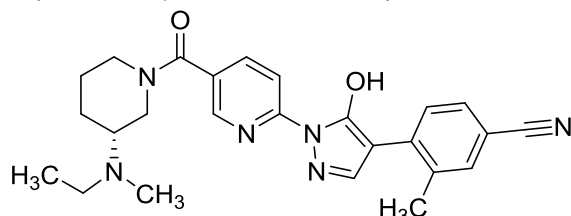
[01451] Приклад 381. (S)-4-(5-гідрокси-1-(5-(3-(піролідин-1-іл)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01452]

[01453] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-3-(піролідин-1-іл)піперидину дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,42 - 1,55 (m, 1 H) 1,61 (d, J=9,76 Гц, 1 H) 1,77 (br. s., 5 H) 2,06 (d, J=8,79 Гц, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 2,77 (br. s., 2 H) 2,87 - 3,09 (m, 2 H) 3,12 - 3,24 (m, 2 H) 3,33 (br. s., 1 H) 3,47 - 3,92 (m, 1 H) 3,93 - 4,48 (m, 1 H) 7,53 (dd, J=8,30, 1,95 Гц, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,90 - 7,95 (m, 2 H) 8,08 (d, J=7,81 Гц, 1 H) 8,46 - 8,51 (m, 2 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457,3.

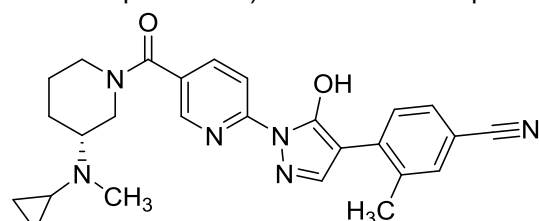
[01454] Приклад 382. (R)-4-(1-(5-(3-(етил(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01455]

[01456] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-N-етил-N-метилпіперидин-3-аміну дигідрохлориду з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,15 - 1,33 (m, 3 H) 1,57 (d, J=12,63 Гц, 1 H) 1,77 (d, J=11,62 Гц, 2 H) 2,11 (d, J=10,36 Гц, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,80 (br. s., 3 H) 3,08 - 3,36 (m, 3 H) 3,38 - 3,52 (m, 2 H) 3,52 - 3,69 (m, 1 H) 4,60 (br. s., 1 H) 7,67 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,71 - 7,81 (m, 2 H) 8,10 (d, J=7,07 Гц, 2 H) 8,40 - 8,64 (m, 2 H) 9,66 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,3.

[01457] Приклад 383. (R)-4-(1-(5-(3-(циклопропіл(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

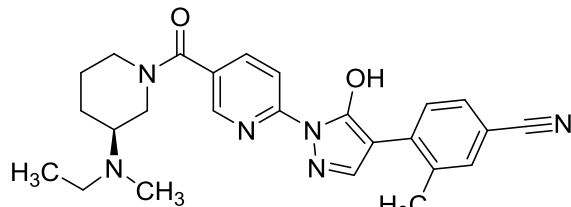


[01458]

[01459] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та

(R)-N-циклопропіл-N-метилпіперидин-3-аміну дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,13 - 0,61 (m, 4 H) 1,38 - 1,64 (m, 2 H) 1,64 - 2,09 (m, 3 H) 2,15 - 2,41 (m, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,55 - 2,86 (m, 2 H) 3,04 (br. s., 1 H) 3,49 - 3,87 (m, 1 H) 4,33 - 4,77 (m, 1 H) 7,65 (dd,  $J=8,08$ , 1,52 Гц, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,81 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,05 (dd,  $J=8,59$ , 2,02 Гц, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,40 (d,  $J=7,33$  Гц, 1 H) 8,53 (d,  $J=1,77$  Гц, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457,3.

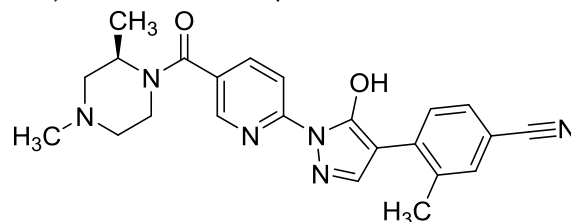
[01460] Приклад 384. (S)-4-(1-(5-(3-(етил(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01461]

[01462] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-N-етил-N-метилпіперидин-3-аміну дигідрохлориду з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,09 - 1,34 (m, 3 H) 1,57 (d,  $J=12,13$  Гц, 1 H) 1,77 (d,  $J=10,86$  Гц, 2 H) 2,11 (d,  $J=11,12$  Гц, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,64 - 2,90 (m, 3 H) 3,23 (br. s., 3 H) 3,39 - 3,69 (m, 2 H) 3,80 - 4,77 (m, 2 H) 7,63 - 7,71 (m, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,77 (br. s., 1 H) 7,99 - 8,28 (m, 2 H) 8,34 - 8,68 (m, 2 H) 9,67 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  445,3.

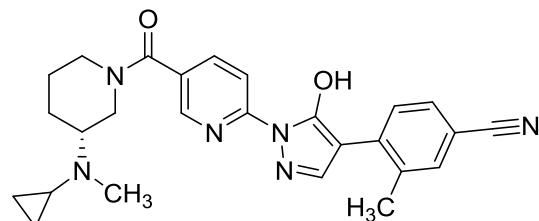
[01463] Приклад 385. (R)-4-(1-(5-(2,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01464]

[01465] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1,3-диметилпіперазину дигідрохлориду з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,37 (d,  $J=7,07$  Гц, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,09 (br. s., 1 H) 3,23 (d,  $J=9,09$  Гц, 1 H) 3,41 (br. s., 3 H) 3,67 - 4,42 (m, 1 H) 4,42 - 5,15 (m, 1 H) 7,67 (d,  $J=8,30$  Гц, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 2 H) 8,10 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H) 8,33 - 8,62 (m, 2 H) 9,98 (br. s., 1 H) 13,20 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  417,3.

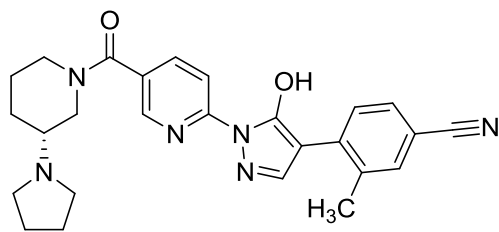
[01466] Приклад 386. (S)-4-(1-(5-(3-(циклопропіл(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01467]

[01468] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-N-циклопропіл-N-метилпіперидин-3-аміну дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,68 - 1,16 (m, 4 H) 1,49 - 1,68 (m, 1 H) 1,71 - 2,00 (m, 2 H) 2,17 - 2,30 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,91 (d,  $J=12,38$  Гц, 4 H) 3,18 (br. s., 1 H) 3,56 (br. s., 2 H) 3,91 - 4,58 (m, 1 H) 4,79 (br. s., 1 H) 7,67 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,71 - 7,86 (m, 2 H) 8,00 - 8,28 (m, 2 H) 8,57 (s, 2 H) 9,53 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457,3.

[01469] Приклад 387. (R)-4-(5-гідрокси-1-(5-(3-(піролідин-1-іл)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01470]

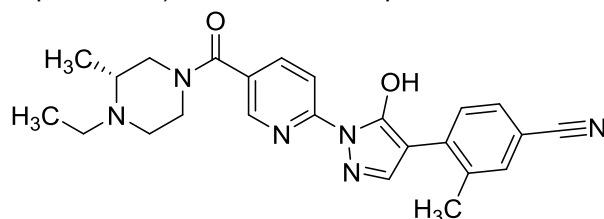
[01471]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-3-(піролідин-1-іл)піперидину дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,54 (d,  $J=9,09$  Гц, 1 H) 1,72 - 1,96 (m, 4 H) 1,96 - 2,11 (m, 2 H) 2,16 (br. s., 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,82 - 3,35 (m, 3 H) 3,35 - 3,87 (m, 5 H) 4,26 (br. s., 1 H) 7,67 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 2 H) 8,11 (d,  $J=8,08$  Гц, 2 H) 8,57 (d,  $J=2,02$  Гц, 2 H) 9,83 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  457,3.

[01472] Приклад

388.

(R)-4-(1-(5-(4-етил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01473]

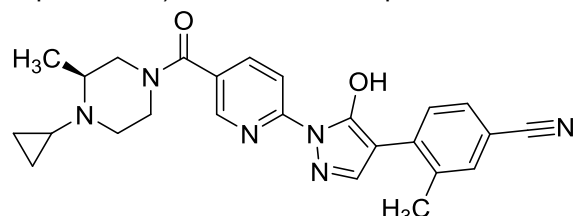
[01474]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1-етил-2-метилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,96 (m,  $J=7,20$ , 7,20 Гц, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 2,39 (br. s., 1 H) 2,45 - 2,52 (m, 1 H) 2,53 - 2,68 (m, 1 H) 2,71 - 2,90 (m, 2 H) 2,99 (br. s., 1 H) 3,41 - 3,66 (m, 1 H) 3,97 (br. s., 1 H) 7,53 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,84 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,94 (d,  $J=7,79$  Гц, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,36 (d,  $J=8,59$  Гц, 1 H) 8,44 (d,  $J=1,77$  Гц, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  431,3.

[01475] Приклад

389.

(S)-4-(1-(5-(4-циклопропіл-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01476]

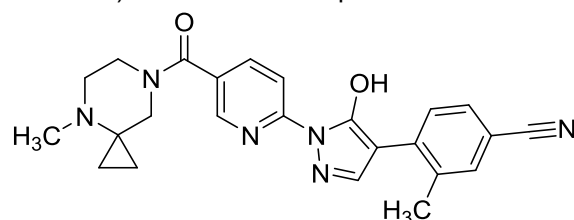
[01477]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1-циклопропіл-2-метилпіперазину дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,09 - 0,71 (m, 4 H) 0,87 - 1,23 (m, 3 H) 3,43 (br. s., 1 H) 2,36 (s, 3 H) 2,48 - 2,65 (m, 1 H) 2,72 - 3,14 (m, 3 H) 3,43 (br. s., 2 H) 4,05 (br. s., 1 H) 7,59 (d,  $J=7,64$  Гц, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 (br. s., 1 H) 8,00 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,09 (br. s., 1 H) 8,34 (br. s., 1 H) 8,44 - 8,50 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443,3.

[01478] Приклад

390.

4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-метил-4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



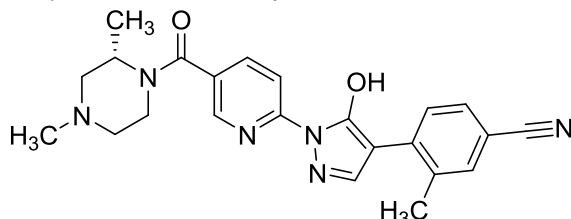
[01479]

[01480]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 4-метил-4,7-діазаспіро[2.5]октану дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,32 (br. s., 1 H) 0,50 - 0,78 (m, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,86 (br. s., 2 H) 3,31 (br. s., 1 H) 3,41 - 3,62 (m, 2

H) 3,73 (br. s., 1 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,77 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 8,04 (br. s., 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,38 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,50 (br. s., 1 H) 12,85 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  429,3.

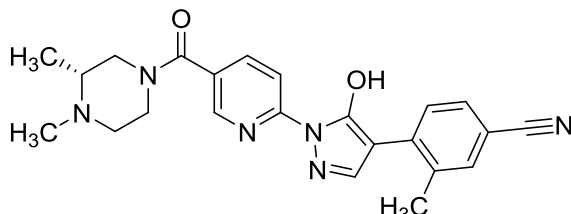
[01481] Приклад 391. (S)-4-(1-(5-(2,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



5 [01482]

[01483] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1,3-диметилпіперазину з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,36 (d, J=7,33 Гц, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,09 (br. s., 1 H) 3,22 (d, J=9,85 Гц, 1 H) 3,28 - 3,93 (m, 3 H) 3,93 - 5,17 (m, 2 H) 7,67 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,71 - 7,86 (m, 2 H) 8,02 - 8,30 (m, 2 H) 8,57 (d, J=2,02 Гц, 2 H) 9,78 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  417,3.

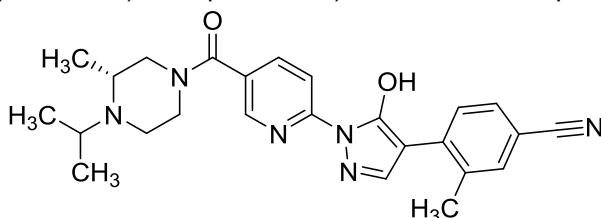
[01484] Приклад 392. (R)-4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



15 [01485]

[01486] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1,2-диметилпіперазину дигідрохлориду з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,28 (br. s., 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,85 (br. s., 3 H) 2,91 - 3,11 (m, 1 H) 3,12 - 3,63 (m, 4 H) 3,63 - 4,81 (m, 2 H) 7,67 (dd, J=8,08, 1,26 Гц, 1 H) 7,71 - 7,87 (m, 2 H) 8,02 - 8,30 (m, 2 H) 8,32 - 8,64 (m, 2 H) 9,92 - 10,48 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  417,3.

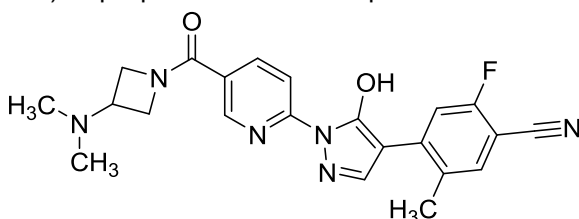
[01487] Приклад 393. (S)-4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



25 [01488]

[01489] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1-ізопропіл-2-метилпіперазину з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,98 - 1,51 (m, 9 H) 2,43 (s, 3 H) 2,88 - 3,28 (m, 2 H) 3,28 - 3,66 (m, 2 H) 3,90 (br. s., 2 H) 4,61 (br. s., 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,71 - 7,82 (m, 2 H) 8,08 - 8,39 (m, 2 H) 8,63 (s, 2 H) 9,80 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  445,3.

[01490] Приклад 394. 4-(1-(5-(3-(Диметиламіно)азетидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрил

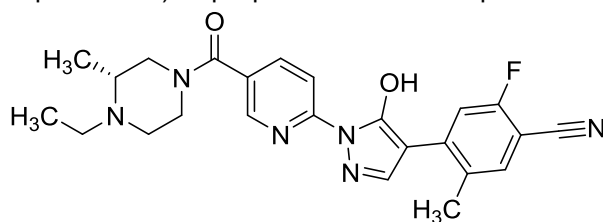


30 [01491]

[01492] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та N,N-диметилазетидин-3-аміну дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

2,37 (s, 3 H) 2,77 (br. s., 6 H) 4,07 - 4,18 (m, 1 H) 4,26 (br. s., 2 H) 4,52 (br. s., 1 H) 4,63 (br. s., 1 H) 7,70 (d, J=6,82 Гц, 1 H) 7,79 (d, J=11,37 Гц, 1 H) 8,19 - 8,26 (m, 2 H) 8,43 (d, J=8,84 Гц, 1 H) 8,69 (d, J=2,27 Гц, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  421,3.

[01493] Приклад 395. (R)-4-(1-(5-(4-етил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрил

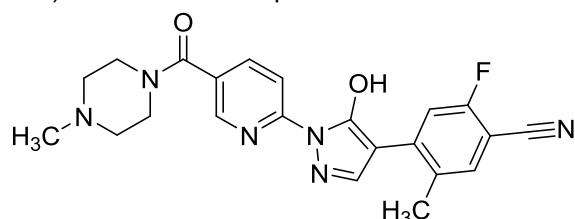


[01494]

[01495] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової

кислоти та (R)-1-етил-2-метилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,03 (t, J=7,20 Гц, 6 H) 2,33 (s, 3 H) 2,65 - 2,79 (m, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 2 H) 3,06 (d, J=10,86 Гц, 1 H) 3,10 - 3,21 (m, 1 H) 3,39 (br. s., 1 H) 3,57 - 4,21 (m, 2 H) 7,52 (d, J=7,07 Гц, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,23 (d, J=13,14 Гц, 1 H) 8,37 - 8,50 (m, 2 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  449,3.

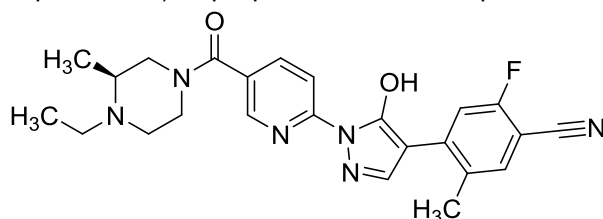
[01496] Приклад 396. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-5-метилбензонітрил



[01497]

[01498] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та 1-метилпіперазину з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,26 (d, J=17,18 Гц, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,85 (br. s., 3 H) 3,21 (br. s., 1 H) 3,34 (br. s., 1 H) 3,40 - 3,74 (m, 2 H) 7,80 (d, J=7,07 Гц, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 8,13 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,30 (br. s., 1 H) 8,49 (br. s., 1 H) 8,56 - 8,65 (m, 1 H) 9,85 - 10,51 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  421,3.

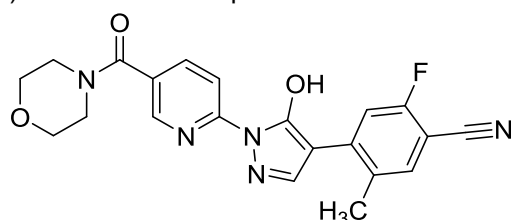
[01499] Приклад 397. (S)-4-(1-(5-(4-етил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрил



[01500]

[01501] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1-етил-2-метилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,95 - 1,30 (m, 6 H) 2,41 (s, 3 H) 2,79 (dt, J=12,95, 6,54 Гц, 2 H) 2,94 - 3,10 (m, 2 H) 3,13 (d, J=11,37 Гц, 1 H) 3,23 (dd, J=13,14, 8,34 Гц, 1 H) 3,46 (br. s., 1 H) 3,61 - 4,25 (m, 2 H) 7,59 (d, J=7,33 Гц, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,30 (d, J=13,14 Гц, 1 H) 8,45 - 8,57 (m, 2 H); ESI-MS маса/заряд  $[M+H]^+$  449,3.

[01502] Приклад 398. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-5-метилбензонітрил

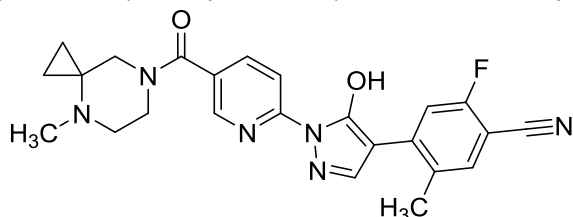


[01503]

[01504] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової

кислоти та морфоліну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,42 (s, 3 H) 3,40 - 3,87 (m, 8 H) 7,79 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 7,88 (d,  $J=10,86$  Гц, 1 H) 8,10 (dd,  $J=8,59, 2,02$  Гц, 1 H) 8,27 (br. s., 1 H) 8,44 (br. s., 1 H) 8,57 (dd,  $J=2,27, 0,76$  Гц, 1 H) 13,47 (br. s., 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  408,3.

[01505] Приклад 399. 2-Фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-метил-4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-5-метилбензонітрил

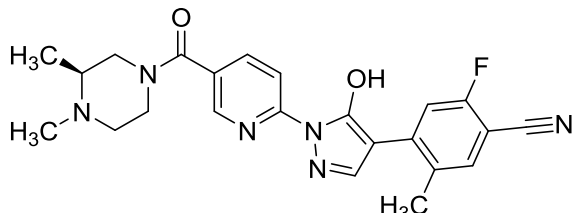


[01506]

[01507] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 112, з використанням 6-(4-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової

кислоти та 4-метил-4,7-діазаспіро[2.5]октану дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,26 - 0,83 (m, 4 H) 2,41 (d,  $J=3,79$  Гц, 6 H) 2,89 (br. s., 2 H) 3,40 - 3,91 (m, 4 H) 7,73 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 7,98 (d,  $J=11,87$  Гц, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 8,35 - 8,63 (m, 2 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  447,3.

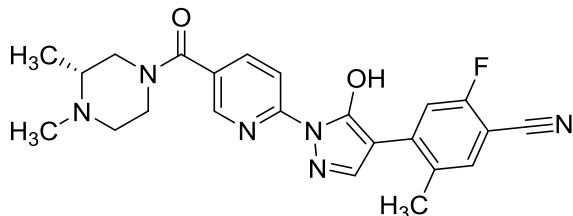
[01508] Приклад 400. (S)-4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрил



[01509]

[01510] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (S)-1,2-метилпіперазину з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,07 - 1,47 (m, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,85 (br. s., 3 H) 3,07 - 3,71 (m, 5 H) 3,74 - 4,10 (m, 1 H) 4,57 (br. s., 1 H) 7,80 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 8,13 (d,  $J=8,34$  Гц, 1 H) 8,30 (br. s., 1 H) 8,49 (br. s., 1 H) 8,60 (d,  $J=1,52$  Гц, 1 H) 9,87 - 10,44 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  435,3.

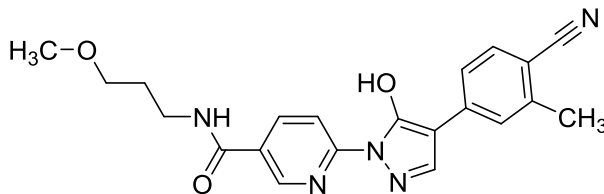
[01511] Приклад 401. (R)-4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрил



[01512]

[01513] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 74, з використанням 6-(4-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинової кислоти та (R)-1,2-метилпіперазину з одержанням солі з TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,05 - 1,53 (m, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,85 (br. s., 3 H) 3,09 - 3,41 (m, 3 H) 3,42 - 3,73 (m, 2 H) 3,75 - 4,09 (m, 1 H) 4,55 (br. s., 1 H) 7,80 (d,  $J=7,07$  Гц, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 8,13 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,30 (br. s., 1 H) 8,49 (br. s., 1 H) 8,60 (d,  $J=1,52$  Гц, 1 H) 9,83 - 10,45 (m, 1 H); ESI-MS маса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  435,3.

[01514] Приклад 402. 6-(4-(4-Ціано-3-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



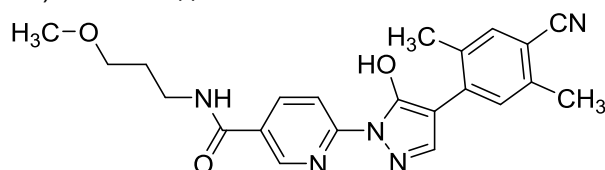
[01515]

[01516] Поєднували 6-(4-бром-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід (50 мг, 0,135 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил (65,8 мг, 0,271 ммоль), [1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (13,86 мг, 0,021 ммоль) та бікарбонат натрію (56,9 мг, 0,677 ммоль) у діоксані (599 мкл) та воду (150 мкл)

нагрівали до 110°C у мікрохвильовому реакторі протягом 40 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через Celite® та концентрували in vacuo з одержанням 6-(4-(4-ціано-3-метилфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід, який застосовували в наступному етапі без додаткового очищення.

[01517] Поєднували 6-(4-(4-ціано-3-метилфеніл)-5-метокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід (54,7 мг, 0,135 ммоль) та хлорид літію (57,2 мг, 1,350 ммоль) в DMA (2109 мкл) та нагрівали до 60°C протягом 24 годин. Реакційну суміш потім розводили 0,6 мл DMSO та очищали за допомогою препаративної HPLC (35-60% ацетонітрил у воді в умовах TFA) та потім знову (15-40% ацетонітрил у воді в лужних умовах) з одержанням титульної сполуки (14 мг, 0,036 ммоль, 26,5%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,77 (quin, J=6,63 Гц, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,38 - 3,41 (m, 4 H) 7,08 (br. s., 2 H) 7,58 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,88 (d, J=9,35 Гц, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,29 (dd, J=8,46, 2,40 Гц, 1 H) 8,50 (d, J=8,34 Гц, 1 H) 8,61 (t, J=6,06 Гц, 1 H) 8,85 (d, J=1,77 Гц, 1 H); MS (M+H)<sup>+</sup> 392.

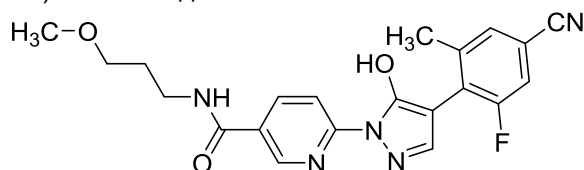
[01518] Приклад 403. 6-(4-(4-Ціано-2,5-диметилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[01519]

[01520] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 402, з використанням 2,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,77 (quin, J=6,63 Гц, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,38 - 3,41 (m, 4 H) 7,15 (br. s., 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,22 (dd, J=8,72, 2,40 Гц, 1 H) 8,50 - 8,61 (m, 2 H) 8,83 (d, J=1,77 Гц, 1 H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 406,18; одержано 406,4.

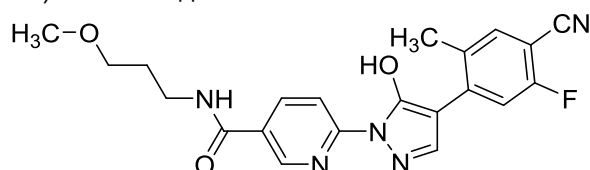
[01521] Приклад 404. 6-(4-(4-Ціано-2-фтор-6-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[01522]

[01523] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 402, з використанням 3-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу. ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 410,16; одержано 410,4.

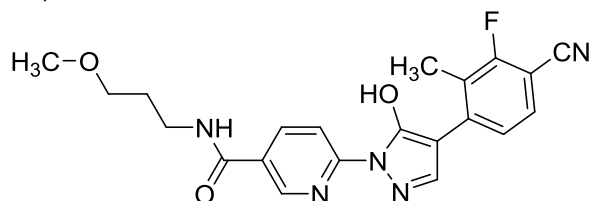
[01524] Приклад 405. 6-(4-(4-Ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[01525]

[01526] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 402, з використанням 2-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,74 - 1,82 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,38 - 3,44 (m, 4 H) 6,54 (br. s., 1 H) 7,79 (d, J=7,07 Гц, 1 H) 7,89 (br. s., 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 8,41 (d, J=6,32 Гц, 1 H) 8,71 (t, J=5,68 Гц, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 13,61 (br. s., 1 H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 410,16; одержано 410,5.

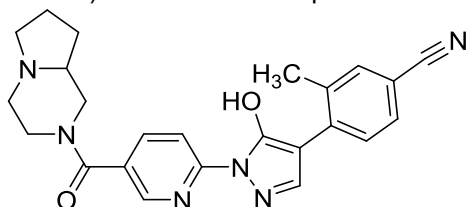
[01527] Приклад 406. 6-(4-(4-Ціано-3-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[01528]

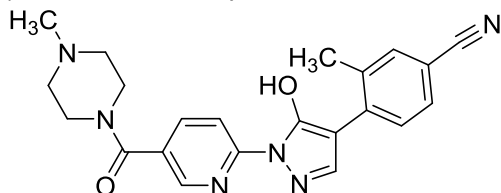
[01529] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 402, з використанням 2-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,70 - 1,82 (m, 2 H) 2,33 (d,  $J=2,27$  Гц, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,38 - 3,43 (m, 4 H) 6,54 (br. s., 1 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 8,25 (br. s., 1 H) 8,41 (d,  $J=6,57$  Гц, 1 H) 8,71 (t,  $J=5,56$  Гц, 1 H) 8,91 (d,  $J=1,01$  Гц, 1 H) 13,48 (br. s., 1 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> розраховане для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3$ , 410,16; одержано 410,4.

[01530] Приклад 407. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(октагідропіроло[1,2-а] піразин-2-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01531] [01532] Поєднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (500 мг, 1,561 ммоль), EDC (449 мг, 2,342 ммоль) та НОВТ (316 мг, 2,342 ммоль) в DMF (3122 мкл) та обробляли DIPEA (818 мкл, 4,68 ммоль). Потім додавали октагідропіроло[1,2-а]піразин (296 мг, 2,342 ммоль). Реакційної суміші дозволяли перемішуватися протягом 8 годин та фільтрували, та фільтрат очищали за допомогою препаративної HPLC (15-40% ACN/вода в лужних умовах) з одержанням твердої речовини, яку перекристалізували з MeOH, фільтрували та висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (286 мг, 0,603 ммоль, 38,6%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,34 (br. s., 1 H) 1,72 (br. s., 3 H) 2,12 (br. s., 1 H) 2,23 (d,  $J=7,07$  Гц, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,51 - 2,53 (m, 1 H) 3,06 (t,  $J=8,08$  Гц, 3 H) 3,72 (br. s., 1 H) 4,44 - 4,56 (m, 1 H) 7,63 (dd,  $J=8,08$ , 1,77 Гц, 1 H) 7,69 (d,  $J=1,26$  Гц, 1 H) 7,84 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,04 (dd,  $J=8,59$ , 2,27 Гц, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,40 (d,  $J=7,58$  Гц, 1 H) 8,52 (d,  $J=2,27$  Гц, 1 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> розраховане для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ , 429,20; одержано 429,3.

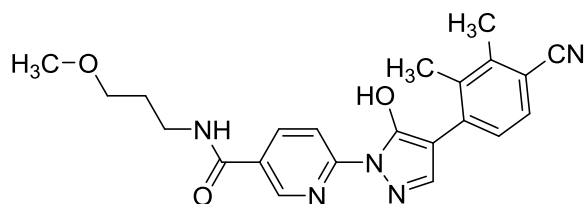
[01533] Приклад 408. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01534] [01535] Поєднували EDC (599 мг, 3,12 ммоль), НОВТ (211 мг, 1,561 ммоль) та 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (500 мг, 1,561 ммоль) в DMF (10 мл) та додавали 1-метилпіперазин (519 мкл, 4,68 ммоль) та DIPEA (818 мкл, 4,68 ммоль) та розчин перемішували при 20°C протягом ночі. Реакційну суміш потім очищали за допомогою препаративної HPLC (15-40% ACN у воді в лужних умовах) з одержанням вільної основи, яку суспендували в ацетонітрилі (28 мл) та обробляли 1N водною соляною кислотою (2,341 мл, 2,341 ммоль). Одержану в результаті мутну суміш нагрівали до прозорості та дозволяли охолотитися до температури навколишнього середовища. Суміш фільтрували та фільтрат охолоджували до 0°C та знову фільтрували. Фільтрат розводили етиловим етером (10 мл) з одержанням твердої речовини та суміш нагрівали доти, поки тверді речовини не розчиняться, а потім охолоджували до температури навколишнього середовища з одержанням твердої речовини. Суміш охолоджували до 0°C та фільтрували, та тверду речовину висушували у вакуумі при 80°C протягом 1 години з одержанням титульної сполуки у вигляді солі з соляною кислотою (94 мг, 13,7%) у вигляді світло-рожевої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,43 (s, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 3,16 (br. s., 4 H) 3,64 - 4,57 (m, 4 H) 7,67 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s., 1 H) 8,12 (d,  $J=7,33$  Гц, 1 H) 8,21 (br. s., 1 H) 8,51 (br. s., 1 H) 8,57 - 8,61 (m, 1 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> розраховане для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ , 403,18; одержано 403,2.

[01536] Приклад 409. 6-(4-(4-Ціано-2,3-диметилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід

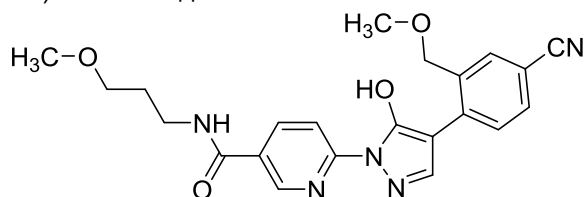




[01537]

[01538] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 402, з використанням 2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,78 (quin,  $J=6,69$  Гц, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,33 - 3,43 (m, 4 H) 7,13 (br. s., 1 H) 7,43 (d,  $J=8,34$  Гц, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 2 H) 8,21 (dd,  $J=8,84$ , 2,27 Гц, 1 H) 8,48 - 8,56 (m, 2 H) 8,83 (d,  $J=1,77$  Гц, 1 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ , 406,18; одержано 406,4.

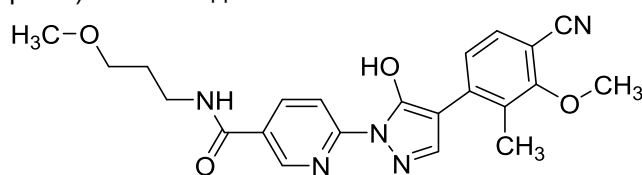
[01539] Приклад 410. 6-(4-(4-ціано-2-(метоксиметил)феніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[01540]

[01541] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 402, з використанням 3-(метоксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,73 - 1,83 (m, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,34 - 3,43 (m, 4 H) 4,52 (s, 2 H) 7,75 (dd,  $J=8,21$ , 1,39 Гц, 1 H) 7,83 (d,  $J=1,77$  Гц, 1 H) 7,96 - 8,10 (m, 2 H) 8,37 (dd,  $J=8,59$ , 2,78 Гц, 1 H) 8,45 (br. s., 1 H) 8,66 (t,  $J=5,43$  Гц, 1 H) 8,89 (d,  $J=3,03$  Гц, 1 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ , 422,18; одержано 422,5.

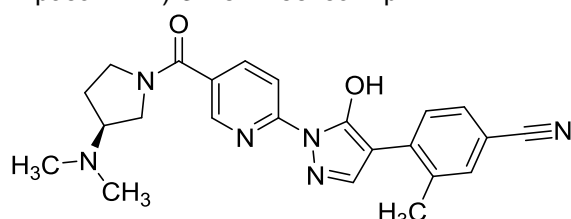
[01542] Приклад 411. 6-(4-(4-ціано-3-метокси-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід



[01543]

[01544] Титульну сполуку одержували способом, подібним прикладу 402, з використанням 2-метокси-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,73 - 1,83 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,33 - 3,44 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 8,06 (br. s., 1 H) 8,33 - 8,47 (m, 2 H) 8,65 (t,  $J=5,31$  Гц, 1 H) 8,86 - 8,92 (m, 1 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ , 422,18; одержано 422,5.

[01545] Приклад 412. (S)-4-(1-(5-(3-(диметиламіно) піролідін-1-карбоніл) піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

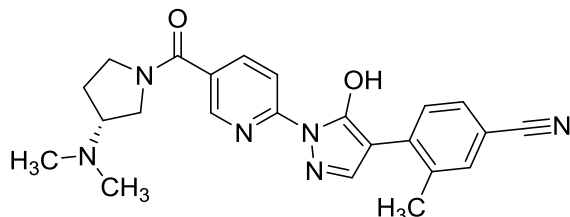


[01546]

[01547] Посднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (50,0 мг, 0,156 ммоль), (S)-N,N-диметилпіролідін-3-амін (26,7 мг, 0,234 ммоль) та N1-((етиліміно)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлорид (44,9 мг, 0,234 ммоль) в DMF (1561 мкл). Додавали НОBT (35,9 мг, 0,234 ммоль) та DIPEA (136 мкл, 0,781 ммоль). Реакційної суміші дозволяли перемішуватися протягом ночі. Потім додавали 1N водну соляну кислоту (21 ML) та реакційну суміш потім очищали з використанням препаративної HPLC, елюючи 0,1% мурашиною кислотою у воді та 5-30% ацетонітрилом з одержанням титульної сполуки (30 мг, 0,072 ммоль, 46,1%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,78 - 1,88 (m, 1 H) 2,24 (br. s., 3 H) 2,36 (br. s., 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,88 - 3,05 (m, 2 H) 3,59 - 3,81 (m, 4 H) 7,58 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,95 (d,  $J=7,83$  Гц, 1 H) 8,01 (s, 1 H)

8,11 (d, J=9,09 Гц, 1 H) 8,43 (d, J=8,84 Гц, 1 H) 8,62 (s, 1 H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 417,20; одержано 417,5.

[01548] Приклад 413. (R)-4-(1-(5-(3-(диметиламіно)піролідин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

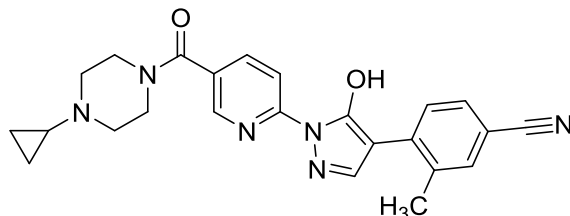


5 [01549]

[01550] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням (R)-N,N-диметилпіролідин-3-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,80 - 1,91 (m, 1 H) 2,27 (br. s., 3 H) 2,40 (br. s., 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,90 - 3,16 (m, 2 H) 3,38 - 3,51 (m, 2 H) 3,69 - 3,81 (m, 2 H) 7,58 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,94 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,11 (dd, J=8,84, 2,02 Гц, 1 H) 8,42 (d, J=8,84 Гц, 1 H) 8,62 (s, 1 H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 417,20; одержано 417,5.

10

[01551] Приклад 414. 4-(1-(5-(4-Циклопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

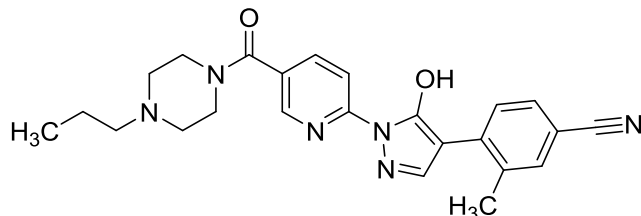


15 [01552]

[01553] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 1-циклопропілпіперазину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,30 - 0,38 (m, 2 H) 0,39 - 0,48 (m, 2 H) 1,64 - 1,72 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,52 - 2,69 (m, 4 H) 3,58 (br. s., 4 H) 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,04 (dd, J=8,59, 2,27 Гц, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,39 (d, J=8,34 Гц, 1 H) 8,52 (d, J=2,27 Гц, 1 H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 429,20; одержано 429,5.

20

[01554] Приклад 415. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-пропілпіпазін-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

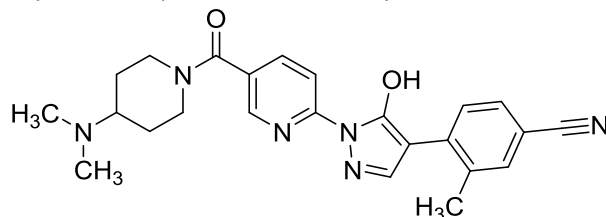


25 [01555]

[01556] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 1-пропілпіперазину дигідроброміду. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,87 (t, J=7,33 Гц, 3 H) 1,53 (dq, J=15,09, 7,43 Гц, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,74 (br. s., 4 H) 3,63 (br. s., 4 H) 7,60 - 7,65 (m, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,05 (dd, J=8,59, 2,27 Гц, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,39 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,54 (d, J=1,52 Гц, 1 H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 431,21; одержано 431,5.

30

[01557] Приклад 416. 4-(1-(5-(4-(Диметиламіно)піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



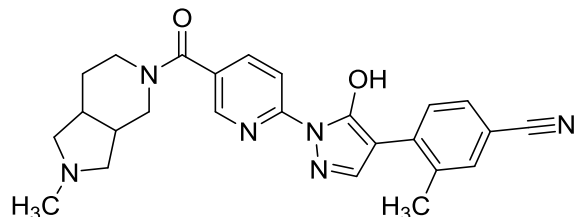
35 [01558]

[01559] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням N,N-диметилпіперидин-4-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,55 - 1,72 (m, 2 H) 2,01 (br. s., 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,68 (s, 6 H) 3,33 (t, J=11,49 Гц, 1 H) 4,21 (br. s., 4 H) 7,52 (d,

35

$J=8,08$  Гц, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,88 - 7,96 (m, 2 H) 8,09 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,45 - 8,56 (m, 2 H); ESI-MS  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 431,21; одержано 431,5.

[01560] Приклад 417. 4-(5-Гідрокси-1-(5-((3aR,7aS)-2-метилоктагідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-5-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



5

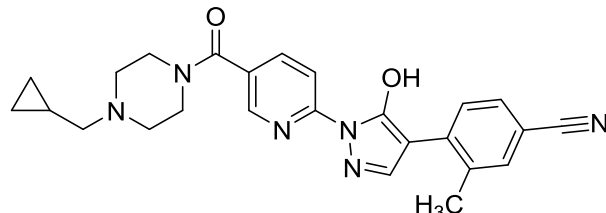
[01561]

[01562]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 2-метилоктагідро-1H-піроло[3,4-с]піридин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,61 - 1,86 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,55 (br. s., 2 H) 2,72 (br. s., 3 H) 3,08 (br. s., 1 H) 3,15 (d,  $J=9,60$  Гц, 1 H) 3,24 - 3,30 (m, 2 H) 3,59 (d,  $J=11,37$  Гц, 2 H) 3,80 (br. s., 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 8,20 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,41 (br. s., 1 H) 8,57 (br. s., 1 H); ESI-MS  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 443,21; одержано 443,5.

10

[01563] Приклад 418. 4-(1-(5-(4-(Циклопропілметил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



15

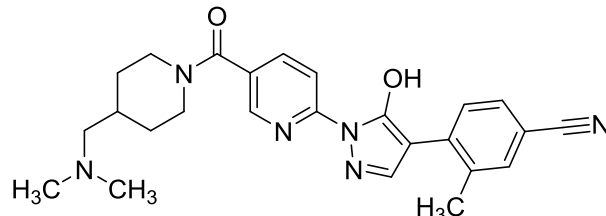
[01564]

[01565]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 1-(циклопропілметил)піперазину. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,09 - 0,15 (m, 2 H) 0,46 - 0,53 (m, 2 H) 0,84 - 0,91 (m, 1 H) 2,32 - 2,37 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,60 (br. s., 4 H) 3,58 (br. s., 4 H) 7,60 (d,  $J=8,34$  Гц, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,90 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,01 (dd,  $J=8,72$ , 2,15 Гц, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,41 (d,  $J=8,59$  Гц, 1 H) 8,51 (d,  $J=1,77$  Гц, 1 H); ESI-MS  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 443,21; одержано 443,5.

20

[01566] Приклад 419. 4-(1-(5-(4-((Диметиламіно)метил) піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



25

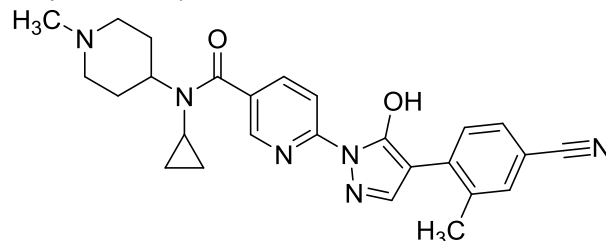
[01567]

[01568]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням N,N-диметил-1-(піперидин-4-іл)метанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,07 - 1,22 (m, 2 H) 1,75 (d,  $J=9,60$  Гц, 2 H) 1,93 - 2,02 (m, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 2,55 (s, 6 H) 2,68 (d,  $J=6,82$  Гц, 2 H) 2,85 - 3,14 (m, 2 H) 4,40 (br. s., 2 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,14 - 8,16 (m, 1 H) 8,43 (d,  $J=1,77$  Гц, 1 H) 8,50 (d,  $J=8,59$  Гц, 1 H); ESI-MS  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 445,23; одержано 445,5.

30

[01569] Приклад 420. 6-(4-(4-Ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-циклопропіл-N-(1-метилпіперидин-4-іл)нікотинамід



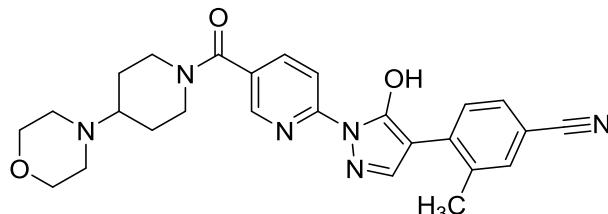
[01570]

[01571]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням N-циклопропіл-1-метилпіперидин-4-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm

0,40 - 0,46 (m, 2 H) 0,59 - 0,65 (m, 2 H) 1,98 (d, J=12,38 Гц, 2 H) 2,22 (td, J=12,69, 9,22 Гц, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 2,67 - 2,75 (m, 2 H) 2,88 (dt, J=6,88, 3,25 Гц, 1 H) 3,26 - 3,28 (m, 2 H) 4,05 (ddd, J=12,00, 8,08, 3,92 Гц, 1 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,00 (dd, J=8,72, 2,40 Гц, 1 H) 8,12 - 8,16 (m, 1 H) 8,48 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,55 (d, J=1,52 Гц, 1 H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 457,23; одержано 457,5.

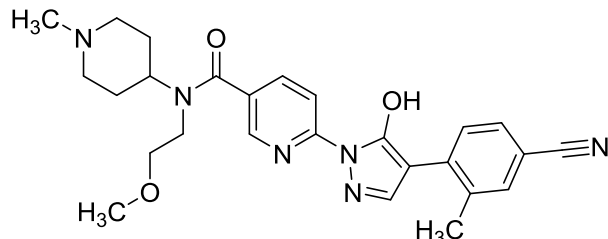
[01572] Приклад 421. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-морфолінопіперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01573]

[01574] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 4-(піперидин-4-іл)морфоліну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,44 (qd, J=11,87, 4,04 Гц, 2 H) 1,86 (br. s., 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,58 (br. s., 4 H) 2,86 (br. s., 2 H) 3,52 - 3,76 (m, 6 H) 4,46 (br. s., 1 H) 7,63 (dd, J=8,08, 1,52 Гц, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,04 (dd, J=8,59, 2,27 Гц, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,38 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,52 (d, J=1,52 Гц, 1 H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 473,22; одержано 473,5.

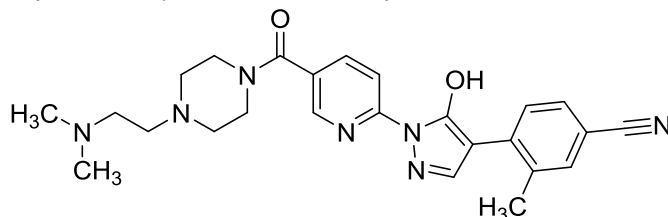
[01575] Приклад 422. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(2-метоксіетил)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)нікотинамід



[01576]

[01577] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням N-(2-метоксіетил-1-метилпіперидин)-4-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,85 (d, J=12,13 Гц, 2 H) 2,11 (br. s., 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,57 (br. s., 2 H) 2,74 (br. s., 2 H) 3,25 (br. s., 3 H) 3,45 (br. s., 3 H) 3,70 (br. s., 5 H) 7,55 (dd, J=8,08, 1,77 Гц, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,92 (dd, J=8,59, 2,53 Гц, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,02 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,41 - 8,52 (m, 2 H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 475,24; одержано 475,6.

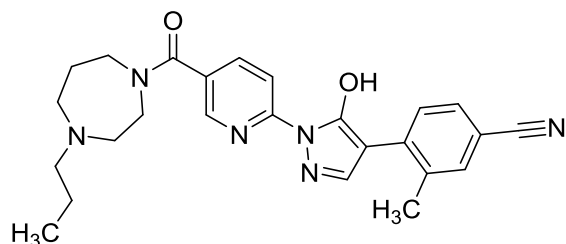
[01578] Приклад 423. 4-(1-(5-(4-(2-(диметиламіно)етил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01579]

[01580] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням N,N-диметил-2-(піперазин-1-іл)етанаміну. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 2,60 (s, 2 H) 2,61 - 2,70 (m, 6 H) 3,02 (t, J=6,44 Гц, 2 H) 3,54 (br. s., 8 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,83 (dd, J=8,46, 2,40 Гц, 1 H) 8,27 (d, J=8,34 Гц, 1 H) 8,43 (d, J=1,77 Гц, 1 H) 8,55 (d, J=8,59 Гц, 1 H); ESI-MS m/z (M+H)<sup>+</sup> розраховане для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 460,24; одержано 460,5.

[01581] Приклад 424. 4-(5-Гідрокси-1-(5-(4-пропіл-1,4-діазепан-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

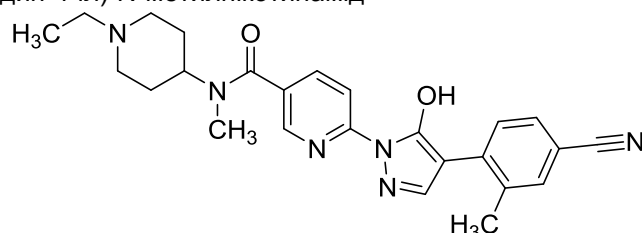


[01582]

[01583]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 1-пропіл-1,4-діазепану.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,77 - 0,94 (m, 3 H) 1,42 - 1,59 (m, 2 H) 1,89 (br. s., 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,56 (br. s., 1 H) 2,72 (br. s., 1 H) 2,78 - 2,97 (m, 3 H) 3,04 (br. s., 1 H) 3,50 (br. s., 2 H) 3,65 (br. s., 1 H) 3,73 (br. s., 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,89 - 8,06 (m, 3 H) 8,45 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,49 (d,  $J=1,01$  Гц, 1 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ , 445,23; одержано 445,5.

[01584] Приклад 425. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-етилпіперидин-4-іл)-N-метилнікотинамід

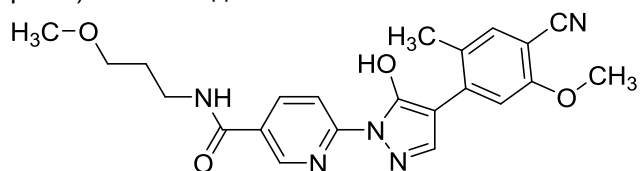


[01585]

[01586]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 1-етил-N-метилпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 (br. s., 3 H) 1,82 (d,  $J=12,13$  Гц, 2 H) 1,91 - 2,01 (m, 2 H) 2,07 (s, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 7,51 (dd,  $J=8,08$ , 1,77 Гц, 1 H) 7,56 (d,  $J=1,26$  Гц, 1 H) 7,87 - 7,97 (m, 2 H) 8,11 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,42 - 8,54 (m, 2 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ , 445,23; одержано 445,5.

[01587] Приклад 426. 6-(4-(4-ціано-5-метокси-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(3-метоксипропіл)нікотинамід

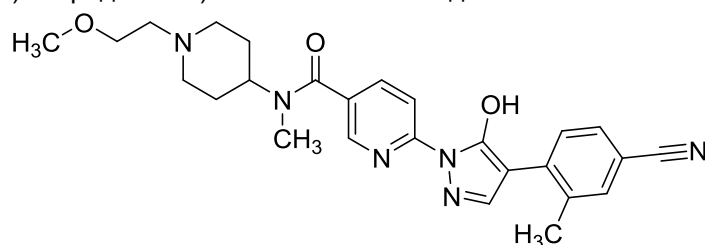


[01588]

[01589]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 402, з використанням 2-метокси-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,78 (dt,  $J=13,20$ , 6,41 Гц, 2 H) 2,34 (br. s., 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,36 - 3,44 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 7,56 (br. s., 2 H) 8,15 (br. s., 1 H) 8,39 (d,  $J=7,33$  Гц, 1 H) 8,68 (br. s., 1 H) 8,90 (br. s., 1 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ , 422,18; одержано 422,5.

[01590] Приклад 427. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-(1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл)-N-метилнікотинамід

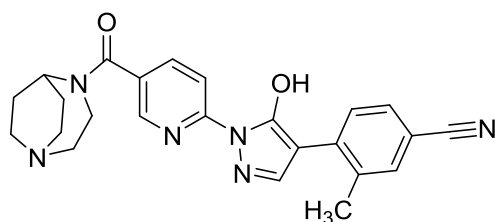


[01591]

[01592]

Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 1-(2-метоксіетил)-N-метилпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,69 (d,  $J=11,37$  Гц, 2 H) 1,84 - 1,96 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,69 (br. s., 2 H) 2,86 (s, 3 H) 3,10 (br. s., 2 H) 3,24 (br. s., 3 H) 3,46 (br. s., 4 H) 4,34 (br. s., 1 H) 6,51 (br. s., 1 H) 7,52 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,91 (s, 2 H) 8,09 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,40 - 8,51 (m, 2 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ , 475,24; одержано 475,6.

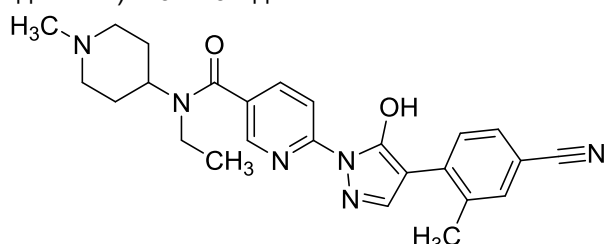
[01593] Приклад 428. (S)-4-(1-(5-(1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил



[01594]

[01595] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонану дигідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,97 (br. s., 2 H) 2,16 (br. s., 2 H) 2,43 (s, 3 H) 3,24 (d,  $J=5,31$  Гц, 6 H) 3,71 (br. s., 2 H) 4,75 (br. s., 1 H) 6,50 (br. s., 1 H) 7,51 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 2 H) 8,12 - 8,14 (m, 1 H) 8,56 (br. s., 2 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ , 429,20; одержано 429,5.

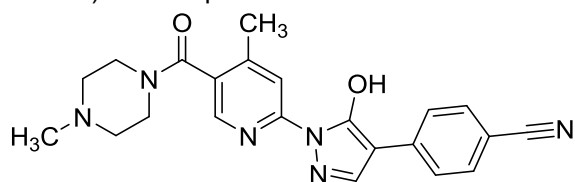
[01596] Приклад 429. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-етил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)нікотинамід



[01597]

[01598] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням N-етил-1-метилпіперидин-4-аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,11 (br. s., 3 H) 1,81 (d,  $J=11,12$  Гц, 2 H) 2,01 (br. s., 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,45 (br. s., 2 H) 3,14 (br. s., 3 H) 3,64 - 4,56 (m, 5 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,14 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 H) 8,41 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 H) 8,49 (d,  $J=8,59$  Гц, 1 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ , 445,23; одержано 445,5.

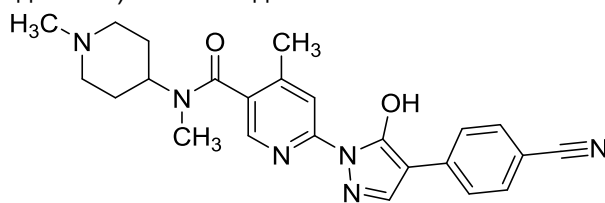
[01599] Приклад 430. 4-(5-Гідрокси-1-(4-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)бензонітріл



[01600]

[01601] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-4-метилнікотинової кислоти та 1-метилпіперазину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,39 (s, 3 H) 2,82 (s, 3 H) 4,02 (br. s., 4 H) 4,56 (br. s., 4 H) 7,79 (d,  $J=8,59$  Гц, 2 H) 8,12 (br. s., 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,59 (br. s., 2 H); ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ , 403,18; одержано 403,3.

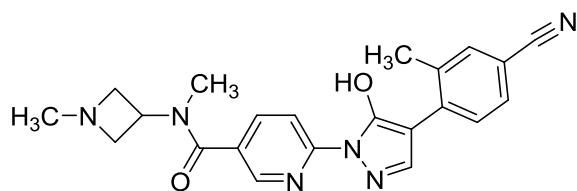
[01602] Приклад 431. 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N,4-диметил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)нікотинамід



[01603]

[01604] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням 6-(4-(4-ціанофеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-4-метилнікотинової кислоти та N,1-диметилпіперидин-4-аміну. ESI-MS  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ , 431,21; одержано 431,5.

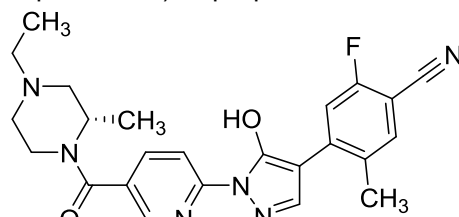
[01605] Приклад 432. 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)-N-метил-N-(1-метилазетидин-3-іл)нікотинамід



[01606]

[01607] Титульну сполуку одержували способом, подібним до прикладу 412, з використанням N,1-диметилазетидин-3-аміну гідрохлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,43 (s, 3 H) 2,90 (br. s., 3 H) 3,06 (br. s., 3 H) 3,99 - 5,12 (m, 5 H) 7,67 (d, J=7,83 Гц, 1 H) 7,69 - 7,89 (m, 2 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,22 (br. s., 1 H) 8,58 (br. s., 2 H) 9,80 (br. s., 1 H); ESI-MS m/z (M+H) $^+$  розраховане для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ , 403,18; одержано 403,3.

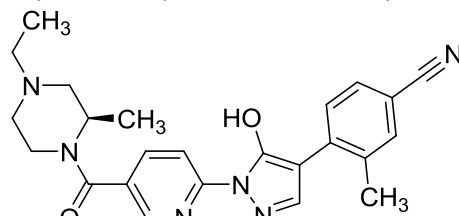
[01608] Приклад 433. (S)-4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрил



[01609]

[01610] Поєднували 6-(4-(4-ціано-5-фтор-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (100 мг, 0,296 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ол (47,9 мг, 0,355 ммоль), N1-((етиліміно)метилден)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлорид (68,0 мг, 0,355 ммоль), DMF (об'єм: 591 мкл) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (258 мкл, 1,478 ммоль). Оранжевий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин, потім додавали (S)-1-етил-3-метилпіперазину дигідрохлорид (65,4 мг, 0,325 ммоль) та реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Реакційну суміш розводили попередньо приготованим розчином вода:етанол (1:1, 5 мл). Реакційну суміш підкисляли до pH 5 з використанням 1N HCl. Розчин залишали повільно перемішуватися при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Осад фільтрували та тверді речовини промивали водою:етанолом (1:1, 2 мл), потім висушували на фільтрувальному папері. Білі тверді речовини збирали та додатково висушували у вакуумі. Висушені тверді речовини переносили в 10 об'ємів води:етанолу (1:1) та перемішували зі зворотним холодильником доти, поки розчин не ставав майже повністю прозорим. Гарячий розчин фільтрували та потім повільно охолоджували до температури навколишнього середовища та повільно перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі з одержанням твердих речовин. Тверді речовини фільтрували та промивали водою:етанолом (1:1, 2 мл), частково висушували на фільтрувальному папері, потім висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (57,9 мг, 0,129 ммоль, вихід 43,7%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,06 (t, J=7,20 Гц, 3 H) 1,30 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 2,31 - 2,45 (m, 4 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,81 - 3,06 (m, 2 H) 3,13 - 3,43 (m, 2 H) 4,08 - 4,62 (m, 1 H) 7,64 (d, J=7,33 Гц, 1 H) 7,96 (dd, J=8,84, 2,27 Гц, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,19 (d, J=12,63 Гц, 1 H) 8,43 - 8,52 (m, 2 H). ESI-MS m/z [M+H] $^+$  449,3, час зворотного ходу: 0,79 хвилини.

[01611] Приклад 434. (R)-4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил

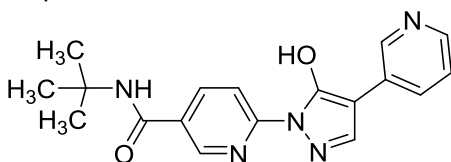


[01612]

[01613] Поєднували 6-(4-(4-ціано-2-метилфеніл)-5-гідрокси-1H-піразол-1-іл)нікотинову кислоту (100 мг, 0,312 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ол (50,6 мг, 0,375 ммоль), N1-((етиліміно)метилден)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діаміну гідрохлорид (71,8 мг, 0,375 ммоль), DMF (об'єм: 624 мкл) та N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (273 мкл, 1,561 ммоль). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин, потім додавали (R)-1-етил-3-метилпіперазину дигідрохлорид (69,1 мг, 0,343 ммоль). Реакційну суміш

перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 год. Реакційну суміш розводили попередньо приготовленим розчином вода:етанол (1:1, 10 мл). Реакційну суміш підкисляли до pH 5 з використанням 1N HCl та залишали повільно перемішуватися при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Осад фільтрували та тверді речовини промивали водою:етанолом (1:1, 2 мл), потім висушували на фільтрувальному папері. Білі тверді речовини збирали та додатково висушували у вакуумі. Висушені тверді речовини переносили в 10 об'ємів води:етанолу (1:1) та перемішували зі зворотним холодильником доти, поки розчин не ставав майже повністю прозорим. Гарячий розчин фільтрували та потім повільно охолоджували до температури навколишнього середовища та повільно перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі з одержанням твердих речовин. Тверді речовини фільтрували та промивали водою:етанолом (1:1, 2 мл), частково висушували на фільтрувальному папері, потім збирали та висушували у вакуумі з одержанням титульної сполуки (67,7 мг, 0,157 ммоль, вихід 50,4%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,01 (s, 3 H) 1,21 - 1,37 (m, 3 H) 1,92 - 2,06 (m, 1 H) 2,09 - 2,21 (m, 1 H) 2,42 (s, 5 H) 2,67 - 2,99 (m, 2 H) 3,05 - 4,61 (m, 3 H) 7,61 (dd, J=8,08, 1,52 Гц, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,86 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,00 (dd, J=8,59, 2,27 Гц, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,40 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 8,49 (d, J=2,27 Гц, 1 H). ESI-MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 431,3, час зворотного ходу: 0,80 хвилини.

[01614] Приклад R1. N-трет-бутил-6-(5-оксо-4-піридин-3-іл-2,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)піридин-3-карбоксамід



[01615] [01616] Одержували вільну основу сполуки за US 2010/0093803, Приклад 18. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,40 - 1,44 (m, 1 H) 7,40 (dd, J=7,83, 4,80 Гц, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,30 (d, J=6,82 Гц, 1 H) 8,35- 8,44 (m, 2 H) 8,55 (br. s., 1 H) 8,78 - 8,93 (m, 1 H) 9,13 (br. s., 1 H) 13,29 (br. s., 1 H), ESI-MS маса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 337,4.

[01617] Сполуки за даним винаходом можна вводити окремо або у формі фармацевтичної композиції. На практиці сполуки за даним винаходом, як правило, вводять у формі фармацевтичної композиції, тобто у суміші щонайменше з однією фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною. Співвідношення та природа будь-якої фармацевтично прийнятною допоміжної речовини(речовин) визначені властивостями вибраної сполуки за даним винаходом, вибраним шляхом уведення та стандартною фармацевтичною практикою.

[01618] В іншому варіанті здійснення даний винахід передбачає фармацевтичні композиції, що містять сполуку за даним винаходом і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

[01619] При ефективному лікуванні пацієнта, що потребує такого лікування, сполуку за даним винаходом можна вводити у будь-якій формі та будь-яким шляхом, які роблять сполуку біологічно доступною. Сполуки за даним винаходом можна вводити за допомогою низки шляхів, у тому числі перорально, зокрема у вигляді таблеток та капсул. Сполуки за даним винаходом можна вводити парентеральними шляхами, більш конкретно, шляхом інгаляції, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, трансдермально, інтраназально, ректально, вагінально, через око, місцево, сублінгвально та трансбукально, інтраперитонеально, через жирову тканину, інтратекально та за допомогою місцевої доставки, наприклад за допомогою катетера або стента.

[01620] Фахівець у даній галузі легко вибере належну форму та шлях уведення залежно від конкретних характеристик вибраної сполуки, порушення або стану, що потребують лікування, стадії порушення або стану та інших відповідних обставин. Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна вводити пацієнтові, наприклад, у формі таблеток, капсул, саше, пакетів, пастилок, пластинок, настоїв, мазей, трансдермальних пластирів, аерозолів, засобів для інгаляції, супозиторіїв, розчинів та суспензій.

[01621] Фармацевтичні композиції за даним винаходом одержують способом, добре відомим у фармацевтичній галузі, та вони містять щонайменше одну зі сполук за даним винаходом в якості активного інгредієнта. Кількість сполуки за даним винаходом може варіювати залежно від її конкретної форми та може умовно становити від 1% до приблизно 50% ваги одиничної лікарської форми. Вираз "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" відноситься до засобів, які звичайно застосовуються при одержанні фармацевтичних композицій та мають бути фармацевтично чистими та нетоксичними у застосовуваних кількостях. Вони, як правило, являють собою тверду речовину, напіврідку речовину або рідкий



матеріал, який в сукупності може слугувати в якості наповнювача або середовища для активного інгредієнта. Деякі приклади фармацевтично прийнятних допоміжних речовин можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences та Handbook of Pharmaceutical Excipients, та вони включають розріджувачі, наповнювачі, носії, мазеві основи, сполучні засоби, розпушувачі, змашувальні засоби, засоби, що сприяють ковзанню, підсолоджувачі, ароматизатори, гелеві основи, матриці для сповільненого вивільнення, стабілізатори, консерванти, розчинники, суспендувальні засоби, буфери, емульгатори, барвники, гази-витискувачі, покривні засоби та інші.

[01622] Дані фармацевтичні композиції переважно складають в одиничній лікарській формі, при цьому кожна доза, як правило, містить від приблизно 0,5 мг до приблизно 100 мг сполук за даним винаходом. Вираз "одинична лікарська форма" відноситься до фізично окремої одиниці, що містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта в комбінації з придатною фармацевтичною допоміжною речовиною, причому одну або декілька одиничних лікарських форм застосовують у всій схемі дозування для одержання необхідного терапевтичного ефекту. Одну або декілька "одиничних лікарських форм" можна застосовувати для впливу на дозу засобу для лікування, як правило, у добовому режимі.

[01623] В одному конкретному варіанті композиція являє собою фармацевтичну композицію, призначену для перорального введення, наприклад таблетку, або капсулу, або рідкий склад, наприклад, розчин або суспензію, призначені для перорального введення. У ще одному конкретному варіанті фармацевтична композиція являє собою рідкий склад, призначений для парентерального введення.

[01624] Сполуки за даним винаходом є інгібіторами однієї або декількох ізоформ PHD та є придатними при лікуванні та запобіганні станів, пов'язаних з HIF.

[01625] В іншому варіанті здійснення даного винаходу передбачаються способи лікування станів, пов'язаних з HIF, що включають введення пацієнтові, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за даним винаходом. В іншому варіанті здійснення сполука за даним винаходом передбачається для застосування у якості медикаменту. Даний винахід також передбачає застосування сполуки за даним винаходом, включаючи застосування для одержання медикаменту, для лікування станів, пов'язаних з HIF, описаних у даному документі. Сполуки за даним винаходом придатні в якості інгібіторів PHD для різних суб'єктів (наприклад, людини, ссавців, які не відносяться до людини, та тварин, які не відносяться до ссавців).

[01626] Застосовувані в даному документі вирази "стан", "порушення" та "захворювання" відносяться до будь-якого хворобливого або ненормального стану. Вираз "стани, пов'язані з HIF" включає стани, порушення та захворювання, при яких інгібування PHD забезпечує терапевтичну корисну дію, як наприклад, при гіпоксичних станах, у тому числі при серцево-судинних порушеннях, гематологічних порушеннях, легневих порушеннях, ниркових порушеннях, порушеннях головного мозку та при раку.

[01627] Вираз "гіпоксія" та "гіпоксичний" відносяться до рівня кисню, що нижче за нормальний та може привести до клітинної дисфункції та навіть загибелі клітин. Гіпоксія може бути наслідком зниження кровотоку, недостатньої кількості кисню в крові, зниженої здатності крові до переносу кисню та різних інших причин. Вираз "гіпоксичний стан" включає без обмеження ішемічні стани (ішемічну гіпоксію). Вираз "ішемія" відноситься до недостатнього кровопостачання клітини, тканини або органу та пов'язане зі зниженою кількістю кисню, що доставляється в тканину.

[01628] Оскільки серце, мозок та нирки є особливо чутливими до гіпоксичного стресу, інгібітори PHD є придатними в лікуванні серцево-судинних порушень, таких як явища ішемії, гематологічних порушень, таких як анемія, та ниркових порушень.

[01629] Ішемія може бути наслідком зниженого кровообігу, наприклад, інсульту, інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності, атеросклерозу та утворення тромбу в артерії або вені, блокування артерії або вени емболом, перекриття судини внаслідок інших причин. Такі стани можуть знижувати кровоток, викликаючи стан недостатньої перфузії органу або тканини або повністю блокуючи кровоток.

[01630] Інші стани, які можуть привести до ішемії, включають пошкодження тканини внаслідок травми або ураження, таких як, наприклад, ураження спинного мозку; вірусна інфекція. Вираз "стани, пов'язані з HIF" включає вираз "ішемічні стани", який відноситься до станів або явищ, що пов'язані з ішемією або призводять до неї. Таким чином, вираз "стани, пов'язані з HIF" включають стани, що пов'язані з ішемією або призводять до неї, включаючи без обмеження явище, вибране із групи, яка складається з емболії легенів, перинатальної гіпоксії, циркуляторного шоку, у тому числі, наприклад, геморагічного, септичного, кардіогенного і т.д.; гірської хвороби, гострої дихальної недостатності, інфаркту кишечника, гострої ниркової

недостатності, ішемічно-реперфузійного пошкодження нирок, атеросклерозу, хронічної венозної недостатності, застійної серцевої недостатності, серцевого цирозу печінки, діабету, дегенерації жовтої плями, нападу апное під час сну, хвороби Рейно, системного склерозу, оклюзійного захворювання артерій, тимчасових ішемічних нападів, хронічного алкогольного захворювання печінки, хронічної ниркової недостатності, порушення периферійних судин, виразок, опіків, хронічних ран і т.п. Ішемія також може виникати, коли індивіди піддаються загальній анестезії, та може викликати пошкодження тканин в органах, підготованих для трансплантації.

[01631] Інший варіант здійснення являє собою спосіб лікування ішемічних станів. Зокрема, даний винахід передбачає спосіб лікування інфарктів міокарда, у тому числі гострого інфаркту міокарда. У даному винаході передбачається спосіб лікування гострої серцевої недостатності. У даному винаході передбачається спосіб лікування застійної серцевої недостатності. У даному винаході передбачається спосіб лікування загострення застійної серцевої недостатності з гострим інфарктом міокарда або без нього. У даному винаході також передбачається спосіб лікування інсульту. У даному винаході також передбачається спосіб лікування гострого пошкодження нирок ішемічної та не-ішемічної етіології.

[01632] Гіпоксія є наслідком зниженого вмісту кисню в крові у зв'язку з легеневиими порушеннями (гіпоксична гіпоксія), наприклад COPD, тяжка пневмонія, набряк легенів, легенева гіпертензія і т.п. Гіпоксія також є наслідком анемічних станів (анемічна гіпоксія), таких як виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, захворювання печінки або нирок, тромбоцитопенії або порушення кровообігу, раку або іншої хронічної хвороби, хіміотерапії раку та інших терапевтичних впливів, які викликають анемію і т.п, зниженої концентрації гемоглобіну або еритроцитів та висотної хвороби і т.п.

[01633] Вираз "стани, пов'язані з HIF" включає, зокрема, без обмеження, COPD. Вираз "стани, пов'язані з HIF" включає легеневі порушення, зокрема, без обмеження, дифузні паренхіматозні захворювання легенів, такі як ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії, пневмофіброз, звичайна інтерстиціальна пневмонія, десквамативний легеневий фіброз, криптогенна пневмонія з переходом у склероз, гостра інтерстиціальна пневмонія, неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, респіраторний бронхіоліт, пов'язаний з інтерстиціальним захворюванням легень, криптогенна пневмонія з переходом у склероз, лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія, алергійний пневмоніт та знижена функція легенів внаслідок вовчачка, саркоїдоз, грануліоматоз Вегенера, опромінення грудної клітини та терапія деякими лікарськими препаратами, наприклад, аміодароном, блеоміцином, бусульфаном, метотрексатом та нітрофурантіоном.

[01634] Вираз "анемія" відноситься до будь-якого зниження числа еритроцитів та/або рівня гемоглобіну в крові відносно нормальних рівнів у крові.

[01635] Вираз "стани, пов'язані з HIF" включає анемію та, зокрема, включає без обмеження викликану хіміотерапією анемію (наприклад, лікування за схемами з використанням протівірусних лікарських препаратів для HIV та гепатиту), анемію при хронічному захворюванні, анемію, пов'язану з раковими станами, анемію, що є наслідком лікування раку, анемії при хронічних імунних розладах, таких як ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, вовчак, менструацію, недостатності метаболізму заліза, гостре або хронічне захворювання нирок, інфекції, запалення, опромінення, дію токсинів, діабет, інфекцію, наприклад, викликану вірусом, бактеріями та/або паразитами, анемію, що може бути пов'язана із втратою крові, наприклад, внаслідок травми, виразки шлунка, виразки дванадцятипалої кишки, геморою, раку шлунка або товстого кишечника, враження, оперативного втручання; захворювання, пов'язані з недостатністю кісткового мозку або зі зниженою функцією кісткового мозку; мікроцитарну анемію, гіпохромну анемію, сидеробластну анемію і т.п.

[01636] Вираз "стани, пов'язані з HIF" включає рак, у тому числі лейкоз (хронічний мієлоїдний лейкоз та хронічний лімфобластний лейкоз); рак молочної залози, уrogenітальний рак, рак шкіри, рак кістки, рак передміхурової залози та рак печінки; рак мозку; рак гортані, жовчного міхура, прямої кишки, паращитовидної залози, щитовидної залози, надниркової залози, нервової тканини, сечового міхура, голови, шиї, шлунка, бронхів та нирок; базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному, метастатичну карциному шкіри, остеосаркому, саркому Юїнга, ретикулосаркому та ангіоматоз Капоші; мієлому, гігантоклітинну пухлину, інсулому, гострі та хронічні лімфоцитарні та гранулоцитарні пухлини, пухлину з війчастих клітин, аденому, медулярний рак, феохромоцитому, невроми слизової оболонки, гангліоневроми кишечника, гіперпластичну пухлину рогівкового нерва, пухлину з марфаноїдним зовнішнім виглядом, пухлину Вільмса, семіному, пухлину яєчника, пухлину лейоміому, цервікальну дисплазію, нейробластому, ретинобластому, мієлодиспластичний синдром, рабдоміосаркому, астроцитому, неходжкінську лімфому, злоякісну гіперкальціємію, справжню

поліцитемію, аденокарциному, мультиформну гліобластому, гліому, лімфоми та злоякісні меланоми, у тому числі.

[01637] Вираз "лікувати", "лікування" та "лікувальний" включають поліпшення станів, описаних у даному документі. Вираз "лікувати", "лікування" та "лікувальний" включають усі способи, що забезпечують сповільнення, переривання, купірування, контролювання або припинення стану або розвитку станів, описаних у даному документі, але не обов'язково вказує на повну ліквідацію всіх симптомів або виликовування стану. Вираз "лікувати", "лікування" та "лікувальний" призначені для включення терапевтичного лікування таких порушень. Вираз "лікувати", "лікування" та "лікуючий" призначені для включення профілактичного лікування таких порушень.

[01638] Застосовувані у даному документі вирази "пацієнт" та "суб'єкт" включають людину та тварин, що не відноситься до людини, наприклад, ссавців, наприклад мишей, щурів, морських свинок, собак, кішок, кроликів, корів, коней, овець, кіз та свиней. Вираз також включає птахів, риб, плазунів, амфібій і т.п. Слід розуміти, що більш конкретний пацієнт являє собою людину. Крім того, більш конкретні пацієнти та суб'єкти являють собою ссавців, які не відносяться до людини, таких як миші, щури та собаки.

[01639] Застосовуваний в даному документі вираз "ефективна кількість" відноситься до кількості сполуки за даним винаходом, яка лікує при введенні одиничної або багаторазової дози пацієнту, що страждає від згаданого стану. Ефективну кількість можна легко встановити діагностом, що практикує, як фахівцем у даній галузі із застосуванням відомих методик та за допомогою спостереження результатів, одержаних при аналогічних обставинах. При встановленні ефективної кількості, дози діагностом, що практикує, розглядається ряд факторів, включаючи без обмеження вид пацієнта; його розмір, вік та загальний стан здоров'я; розглянуті конкретні стан, порушення або захворювання; ступінь, або враження, або тяжкість стану, порушення або захворювання, реакцію окремого пацієнта; конкретну сполуку, що вводиться; режим введення; характеристики біодоступності препарату, що вводиться; вибраний режим дозування; застосування препаратів комплексної терапії; та інші відповідні обставини. Очікується, що ефективна кількість за даним винаходом, доза засобу для лікування, занходиться в діапазоні від 1 мг до 200 мг. Конкретні кількості можуть бути встановлені фахівцем. Незважаючи на те, що дані дози розраховані виходячи із середньостатистичного суб'єкта-людини, що має масу тіла від приблизно 60 кг до приблизно 70 кг, лікар зможе визначити відповідну дозу для пацієнта (наприклад, дитини), чия маса тіла виходить за межі даного вагового діапазону.

[01640] Сполуки за даним винаходом можна поєднувати з однією або декількома іншими фармакологічно активними сполуками або видами терапії для лікування одного або декількох порушень, захворювань або станів, для яких показаний HIF, такі сполуки можна вводити одночасно, послідовно або роздільно в комбінації з однією або декількома сполуками або способами лікування для лікування артриту, у тому числі ревматоїдного артриту та остеоартриту, або для лікування раку, у тому числі гемобластозу, такого як гострий мієлоїдний лейкоз, В-клітинний хронічний лімфолейкоз, В-клітинна лімфома та Т-клітинна лімфома, та карциноми, наприклад раку легені, раку підшлункової залози та раку товстої кишки. Такі комбінації можуть забезпечувати значні терапевтичні переваги, у тому числі меншу кількість побічних ефектів, поліпшена здатність до лікування більшої групи пацієнтів, що не одержували достатнього лікування, або синергічну активність.

[01641] Активність сполук як інгібіторів PHD можна встановити за допомогою різних способів, у тому числі способів *in vitro* та *in vivo*.

[01642] Приклад А. Інгібування ферменту PHD

[01643] Значення  $IC_{50}$  для ферменту PHD2 (залишки 181-417) встановлювали шляхом змішування зростаючої кількості інгібітору з постійною кількістю ферменту (5 нМ, кінцева концентрація) та міченого біотином пептиду (біотин-asp-leu-glu-met-leu-ala-pro-tyr-ile-pro-met-asp-asp-asp-phe-gln-leu, кінцева концентрація 1 мкМ) та 2-оксїглутарату (кінцева концентрація 2 мкМ) в 50 мМ HEPES, 50 мМ KCl, 0,5 мМ TCEP, 2 мкМ  $FeCl_2$ , 0,1 мг/мл BSA при pH 7,3. Реакцію проводили при попередньому інкубуванні ферменту в присутності інгібітору протягом 60 хв. при кімнатній температурі. Активність вільного ферменту вимірювали за допомогою додавання пептиду, 2-оксїглутарату (див. вище щодо кінцевих концентрацій) та аскорбінової кислоти (кінцева концентрація 1 мМ). Ферментативну активність гасили через 60 хв. шляхом додавання надлишку інгібітору, який міцно зв'язує, в суміш для аналізу. Кількість утвореного продукту вимірювали з використанням системи LC/MS (Agilent HPLC з мас-спектрометром Applied Biosystems API3000). Дані аналізували з використанням класичного рівняння ізотерми для визначення значень  $IC_{50}$ , та вони являють собою  $pIC_{50}$ , тобто  $-\log(IC_{50})$ , де  $IC_{50}$  являє собою

молярну концентрацію, та представлені у вигляді  $pIC_{50}$ , тобто  $-\log(IC_{50})$ , де  $IC_{50}$  являє собою молярну концентрацію.

[01644] У таблиці А представлені результати для наведених в якості прикладу сполук у прикладі А.

5

ТАБЛИЦЯ А

Інгібування PHD ( $pIC_{50}$ ) для сполук з прикладів (Ex)

Ex	$pIC_{50}$	Ex	$pIC_{50}$	Ex	$pIC_{50}$	Ex	$pIC_{50}$	Ex	$pIC_{50}$	Ex	$pIC_{50}$
1	7,1	74	7,05	147	7,9	220	7,13	293	8,05	366	7,25
2	7,03	75	7,28	148	7,57	221	7,11	294	8,22	367	7,38
3	7,3	76	6,68	149	7,28	222	7,25	295	7,85	368	7,89
4	6,92	77	7,03	150	7,58	223	5,43	296	8,23	369	7,701
5	7,01	78	7,07	151	7,12	224	5,83	297	8,39	370	8,287
6	7,02	79	Не тест.	152	7,6	225	7,56	298	8,18	371	8,20
7	7,03	80	7,23	153	7,57	226	6,6	299	8,46	372	8,26
8	7,03	81	7,2	154	7,68	227	7,38	300	7,99	373	8,00
9	7,5	82	6,89	155	7,62	228	7,48	301	8,67	374	Не тест.
10	7,09	83	Не тест.	156	7,47	229	7,62	302	8,41	375	8,06
12	7,44	84	6,91	157	6,97	230	6,83	303	7,88	376	7,61
11	Не тест.	85	6,94	158	6,71	231	6,95	304	7,23	377	8,44
13	7,15	86	7,39	159	7,15	232	7,01	305	8,27	378	8,21
14	7,27	87	7,66	160	6,9	233	6,7	306	8,29	379	8,20
15	7,21	88	Не тест.	161	7,18	234	7,12	307	8,39	380	8,17
16	7,38	89	7,24	162	7,23	235	7,43	308	8,28	381	7,94
17	7,03	90	6,95	163	7,28	236	7,51	309	7,97	382	8,00
18	7,06	91	7,18	164	7,5	237	7,54	310	8,13	383	8,28
19	7,01	92	6,87	165	7,68	238	6,85	311	8,51	384	7,93
20	7,29	93	7,08	166	7,28	239	7,12	312	8,50	385	8,18
21	7,43	94	7,9	167	7,46	240	6,63	313	7,59	386	8,23
22	7,11	95	7,9	168	8,1	241	7,51	314	7,90	387	7,91
23	6,9	96	8	169	7,22	242	7,18	315	8,09	388	8,25
24	7,04	97	8	170	7,29	243	6,9	316	8,31	389	8,20
25	7,1	98	7,9	171	7,18	244	8,4	317	8,31	390	8,29
26	7,01	99	7,9	172	7,33	245	8,4	318	8,35	391	Не тест.
27	6,99	100	8,1	173	7,21	246	7,8	319	8,17	392	8,20
28	7,01	101	8,1	174	7,31	247	8,2	320	8,17	393	7,86
29	Не тест.	102	7,9	175	7,37	248	8,3	321	8,40	394	7,88
30	7,5	103	8,1	176	7,53	249	8,3	322	8,26	395	8,48
31	7,5	104	8,2	177	7,64	250	8	323	8,33	396	8,59
32	7,8	105	8	178	7,63	251	8,2	324	8,54	397	8,52
33	7,4	106	8	179	8,3	252	8,3	325	8,44	398	8,65
34	8	107	8,4	180	8,2	253	8,3	326	8,33	399	8,63
35	7,8	108	8,3	181	8,2	254	8	327	8,47	400	8,50
36	7,4	109	7,7	182	8,1	255	7,6	328	8,39	401	8,44
37	7,4	110	8,1	183	7,9	256	6,72	329	8,50	402	7,99
38	7,5	111	7,8	184	8,1	257	7,24	330	8,34	403	7,78
39	7,3	112	7,32	185	8	258	7,44	331	8,33	404	8,01
40	7,9	113	7,22	186	7,8	259	7,39	332	8,47	405	8,48
41	8	114	6,55	187	7,8	260	7,17	333	8,55	406	8,49
42	7,5	115	6,91	188	7,3	261	7,39	334	8,50	407	8,23
43	8,2	117	7,44	189	7,49	262	7,38	335	8,43	408	Не тест.
44	7,3	116	7,42	190	7	263	7,22	336	8,53	409	8,24
45	8	118	7,36	191	7,19	264	6,99	337	8,36	410	8,07
46	7,8	118A	Не тест.	192	6,84	265	6,77	338	8,40	411	8,20
47	8,4	119	7,11	193	7,57	266	7,23	339	8,29	412	8,11
48	8	120	7,2	194	7,3	267	7,36	340	8,39	413	8,10
49	7,9	121	7,17	195	7,01	268	6,32	341	8,47	414	8,39

ТАБЛИЦЯ А

Інгібування PHD (pIC<sub>50</sub>) для сполук з прикладів (Ex)

Ex	pIC <sub>50</sub>	Ex	pIC <sub>50</sub>	Ex	pIC <sub>50</sub>	Ex	pIC <sub>50</sub>	Ex	pIC <sub>50</sub>	Ex	pIC <sub>50</sub>
50	8,1	122	7,06	196	6,84	269	6,82	342	7,60	415	8,41
51	7,3	123	7,16	197	6,83	270	7,34	343	8,07	416	7,78
52	8,3	125	7,19	198	7,35	271	6,98	344	8,17	417	7,87
53	7,03	126	7,24	199	6,89	272	7,03	345	8,35	418	8,17
54	7,22	127	7,18	200	7,09	273	7,06	346	7,75	419	7,98
55	7,2	128	7,04	201	7,29	274	7,03	347	8,29	420	7,87
56	7,12	129	7,14	202	7,23	275	7,03	348	7,72	421	8,31
57	6,98	130	7,27	203	7,1	276	7,01	349	7,77	422	7,87
58	7,16	131	7,21	204	7,08	277	6,89	350	7,26	423	7,99
59	7,33	132	7,26	205	6,89	278	7,05	351	7,67	424	7,70
60	7,14	133	7,17	206	8,2	279	7,1	352	7,47	425	7,74
61	7,19	134	7,21	207	8,3	280	5,69	353	7,25	426	8,18
62	7,14	135	7,15	208	7,38	281	7,37	354	8,36	427	7,83
63	7,25	136	7,13	209	6,98	282	8,00	355	7,94	428	7,88
64	7,25	137	7,21	210	8,3	283	8,60	356	8,16	429	7,95
65	7,08	138A	6,95	211	6,47	284	8,21	357	8,46	430	7,44
66	7,22	139	7,36	212	6,21	285	8,48	358	8,75	431	7,31
67	7,11	140	8,1	213	7,45	286	7,94	359	8,45	432	8,02
68	7,44	141	8,3	214	6,76	287	8,10	360	8,60	433	8,20
69	7,22	142	8,3	215	7,21	288	8,48	361	7,76	434	8,20
70	7,17	143	7,9	216	7,1	289	8,03	362	7,80	R1	8,00
71	7,24	144	8,1	217	8,1	290	8,33	363	7,28		
72	7,8	145	8,3	218	7,9	291	8,15	364	6,73		
73	7,2	146	8,3	219	8,2	292	8,04	365	7,80		

[01645] Приклад В. Інгібування PHD у клітинах

[01646] Інгібування PHD визначали з використанням (вторинний аналіз) клітинного аналізу стабілізації HIF-альфа.

- 5 [01647] Кардіоміоцити щурів H9c2 (ATCC) висівали в 96-лункові мікропланшети для тканинних культур та культивували протягом 24 годин перед додаванням сполук (11-точковий діапазон послідовних розведень) або середовища на основі диметилсульфоксиду. Через 24 години інкубування зі сполуками повні клітинні екстракти одержували шляхом лізису клітин у буфері для екстракції клітин, що містить інгібітори протеаз та фосфатаз (Meso-Scale Discovery).
- 10 Вміст білка HIF1α оцінювали за допомогою ELISA (Meso-Scale Discovery) та виражали у вигляді % відносно максимальної відповіді, одержаної з позитивного контролю, дезферіоксаміну (Sigma-Aldrich). Значення EC<sub>50s</sub> для сполук одержували за допомогою побудови кривих з використанням програмного забезпечення для побудови кривих XLfit4 Microsoft Excel. EC<sub>50pos</sub> сполук одержували з використанням XLfit4 для розрахунків концентрації сполуки, яка викликає
- 15 50% максимальної відповіді на дезферіоксамін.

[01648] У таблиці В представлені результати для наведених в якості прикладу сполук у прикладі В.

ТАБЛИЦЯ В

Інгібування PHD у клітинах (pEC<sub>50</sub>) для сполук з прикладів (Ex)

Ex	pEC <sub>50</sub>	Ex	pEC <sub>50</sub>	Ex	pEC <sub>50</sub>	Ex	pEC <sub>50</sub>	Ex	pEC <sub>50</sub>	Ex	pEC <sub>50</sub>
1	6,27	74	5,5	147	5,49	220	5,97	293	6,49	366	5,42
2	5,9	75	5,77	148	6,20	221	6,03	294	5,95	367	5,55
3	6,14	76	5,51	149	6,11	222	7	295	6,47	368	6,24
4	6,28	77	5,9	150	5,6	223	4,3	296	6,00	369	5,92
5	6,25	78	5,81	151	5,44	224	Не тест.	297	6,28	370	6,25
6	6,02	79	5,88	152	5,69	225	5,63	298	6,01	371	6,08
7	6	80	5,97	153	5,86	226	Не тест.	299	5,98	372	6,08
8	6,22	81	5,32	154	5,83	227	6,26	300	7,76	373	5,92

9	6,28	82	5,32	155	5,81	228	6,59	301	6,60	374	7,0
10	6,17	83	5,75	156	6,05	229	5,98	302	6,54	375	6,00
12	6,18	84	5,65	157	5,77	230	6,39	303	6,55	376	6,05
11	6,27	85	5,65	158	5,02	231	6,43	304	5,55	377	6,09
13	6,38	86	5,94	159	6,04	232	6,47	305	5,88	378	5,89
14	6,06	87	6,22	160	6,12	233	6,23	306	5,34	379	6,10
15	6,19	88	5,50	161	6,35	234	5,65	307	5,63	380	6,24
16	6,7	89	6,15	162	5,94	235	6,57	308	5,18	381	5,97
17	6,46	90	He тест.	163	5,83	236	6,23	309	5,58	382	6,01
18	6,03	91	6,03	164	6,28	237	6,35	310	5,50	383	5,96
19	5,86	92	He тест.	165	6,6	238	6,33	311	5,83	384	5,82
20	He тест.	93	6,06	166	6,36	239	5,77	312	5,74	385	6,02
21	6,46	94	7,03	167	6,55	240	He тест.	313	5,95	386	6,15
22	He тест.	95	7,08	168	6,36	241	6,36	314	6,26	387	6,06
23	6,00	96	7,25	169	6,05	242	He тест.	315	6,25	388	6,29
24	4,97	97	7,25	170	5,56	243	5,38	316	5,89	389	5,94
25	5,35	98	6,92	171	5,84	244	6,62	317	6,17	390	6,02
26	5,44	99	7,27	172	5,9	245	6,62	318	6,15	391	5,81
27	He тест.	100	7,12	173	5,96	246	6,39	319	6,27	392	6,45
28	He тест.	101	6,80	174	6,12	247	6,09	320	6,13	393	5,84
29	6,06	102	7,23	175	6,31	248	6,60	321	6,23	394	5,55
30	5,70	103	6,75	176	6,4	249	6,56	322	6,03	395	5,58
31	6,00	104	7,02	177	6,51	250	6,34	323	5,74	396	5,68
32	6,09	105	7,21	178	6,55	251	6,49	324	6,08	397	5,79
33	5,93	106	6,45	179	6,91	252	6,58	325	6,01	398	5,71
34	6,29	107	6,89	180	6,40	253	5,25	326	6,31	399	5,77
35	5,50	108	6,96	181	6,49	254	5,56	327	6,23	400	5,78
36	5,83	109	5,92	182	6,51	255	5,84	328	6,51	401	5,80
37	He тест.	110	5,91	183	6,19	256	He тест.	329	6,48	402	5,36
38	6,02	111	5,67	184	6,67	257	He тест.	330	6,39	403	5,73
39	5,58	112	5,86	185	6,25	258	6,09	331	6,09	404	6,20
40	6,01	113	5,86	186	6,53	259	6	332	6,12	405	6,49
41	6,26	114	6,59	187	6,45	260	6,23	333	6,13	406	6,72
42	5,47	115	5,74	188	5,28	261	5,95	334	5,86	407	He тест.
43	6,46	116	6,13	189	5,33	262	6,28	335	5,88	408	He тест.
44	He тест.	117	6,19	190	4,8	263	5,91	336	6,01	409	6,59
45	6,25	118	6,50	191	5,17	264	5,79	337	5,87	410	6,29
46	5,87	118A	7,10	192	4,3	265	5,18	338	6,03	411	6,17
47	6,45	119	6,90	193	5,57	266	5,72	339	5,69	412	6,55
48	6,19	120	6,99	194	6,29	267	6,15	340	6,12	413	5,68
49	6,06	121	6,72	195	5,6	268	5,71	341	6,23	414	6,08
50	6,06	122	7,02	196	5,45	269	5,71	342	6,37	415	6,20
51	5,74	123	5,32	197	5,8	270	6	343	5,94	416	5,85
52	6,03	125	6,43	198	6,13	271	5,81	344	6,33	417	6,24
53	6,28	126	6,42	199	5,63	272	He тест.	345	6,44	418	5,93
54	6,48	127	7,03	200	5,96	273	5,03	346	6,43	419	6,20
55	5,73	128	6,84	201	6,11	274	5,19	347	6,20	420	6,27
56	5,84	129	6,73	202	6,14	275	5,42	348	6,13	421	6,18
57	5,70	130	6,38	203	6,22	276	5,44	349	6,32	422	6,30
58	6,8	131	6,59	204	6,33	277	5,15	350	5,48	423	6,15

59	7,15	132	6,59	205	6,2	278	5,49	351	5,27	424	Не тест.
60	6,7	133	6,71	206	6,96	279	5,58	352	5,46	425	6,11
61	7,1	134	6,47	207	6,91	280	4,3	353	5,45	426	5,67
62	6,74	135	6,83	208	6,57	281	6,59	354	5,80	427	6,19
63	6,8	136	6,95	209	6,4	282	6,24	355	6,14	428	6,30
64	6,8	137	6,61	210	Не тест.	283	5,72	356	6,01	429	6,23
65	6,74	138A	6,52	211	4,3	284	5,89	357	5,62	430	5,07
66	6,92	139	7,09	212	Не тест.	285	6,03	358	5,94	431	5,56
67	6,66	140	6,92	213	6,42	286	6,22	359	6,27	432	6,13
68	7,3	141	6,39	214	5,55	287	5,45	360	6,39	433	6,44
69	7,05	142	7,07	215	6,59	288	6,24	361	6,34	434	5,89
70	6,64	143	6,05	216	5,28	289	5,91	362	6,28	R1	6,02
71	6,57	144	5,77	217	5,91	290	6,04	363	5,68		
72	5,54	145	6,30	218	5,33	291	6,01	364	5,11		
73	Не тест.	146	6,16	219	5,91	292	6,39	365	6,38		

[01649] Приклад С. In vivo аналіз кардіопротекції

[01650] Інгібітор PHD або середовище вводили перорально самцям мишей C57 8-тижневого віку або щурам Sprague Dawley. Через чотири години після дозування серця швидко видаляли та перфузували зворотним способом модифікованим буфером Кребса-Хенселейта в апараті Лангендорфа при постійному тиску (80 мм рт. ст.). Для вимірювання розміру інфаркту серця спочатку перфузували протягом 20 хв. до досягнення рівноваги, а потім піддавали дії 30-хвилинного періоду повної ішемії (відсутність потоку) з наступним 60-хвилинним періодом перфузії у мишей або 90-хвилинною перфузією у щурів. Шлуночки розрізали в поперечному напрямку на 5 частин. Зрізи фарбували 1% 2,3, 5-трифенілтетразолію хлоридом (TTC) та аналізували для вимірювання площі інфаркту та загальної площі. Пошкодження серця оцінювали за допомогою вимірювання виділення лактатдегідрогенази (LDH) у коронарний ексудат впродовж 60-хвилинного періоду реперфузії (тільки у мишей). Кількість виділеної LDH визначали з використанням набору для аналізу активності LDH (MBL International Corp.) та виражали в % оброблених середовищем сердець.

[01651] Сполука з прикладу 282 зменшувала площу інфаркту в мишей на 59% у концентрації 30 мг/кг та на 50% у концентрації 10 мг/кг порівняно зі значеннями для контролю із середовищем. Відповідне зниження виділеної LDH у коронарний ексудат становило 56% та 51% у концентрації 30 та 10 мг/кг, відповідно. Сполука з прикладу 282 знижувала площу інфаркту в пацюків на 30% у дозі 5 мг/кг.

[01652] Приклад D. Визначення змін експресії гена у серці для фактора росту ендотелію судин (VEGF)

[01653] Інгібітор PHD або середовище вводили перорально самцям C57BL/6 у групах по чотири особи. Сполуки складали в 30% гідроксипропіл-бета-циклодекстрині в 50 мМ фосфаті натрію, pH 7,4, у дозах 30 мг/кг та 60 мг/кг. Через дві години після дозування мишей піддавали евтаназії за допомогою CO<sub>2</sub> та серця швидко видаляли, розділяли на 2 частини; нижню (апикальну) частину швидко заморожували та зберігали при -80°C та аналізували щодо змін експресії гена VEGF, застосовуючи qRT-PCR та з використанням Life Technologies #4392938 та протоколу екстракції РНК із використанням Qiagen #74881 RNeasy 96 Universal Tissue Kit. Стандарти одержували з об'єднаної РНК від тварин, оброблених середовищем у концентрації 100 мкг/мл, 7-точкову криву одержували з розведеннями 1:4 та холостим зразком. Зразки обробляли з використанням 1-етапного способу "РНК-to-Ct" з використанням системи для ПЛР у реальному часі StepOnePlus Real-Time PCR від Applied Biosystems. Відносний кількісний показник виражали шляхом поділу кількості VEGF на кількість еталонного гена. Групи обробки та контроль із середовищем поєднували та визначали середнє.

[01654] У таблиці D представлені результати для вибраних наведених у якості прикладу сполук у прикладі D.

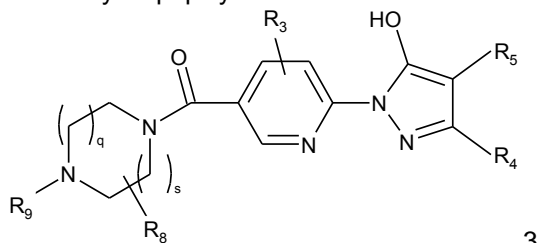
Ех	Доза (мг/кг)	% підвищення у порівнянні з контролем	S.E.M.
Середовище		0,0	6,7
282	60	203,1	12,4
R1	60	95,2	26,7

[01655]

- Добре відомо, що підвищення експресії VEGF та інших ангіогенних факторів забезпечує захист від ішемічного пошкодження. Nature Med. 9, 653-660 (2003). PHD являє собою важливий регулятор, що бере участь в експресії гена. Biochem J. 2004, 381 (Pt 3): 761-767. У дозі 60 мг/кг сполука з прикладу 282 забезпечує 2-кратне підвищення продукування мРНК VEGF порівняно зі сполукою з прикладу R1. Також добре відомо, що неоваскуляризація, викликана VEGF, є переважною в декількох важливих клінічних контекстах, включаючи ішемію міокарда. Mol. Cell Bio. 1996 Sep; 16(9): 4604-4613.

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули 3



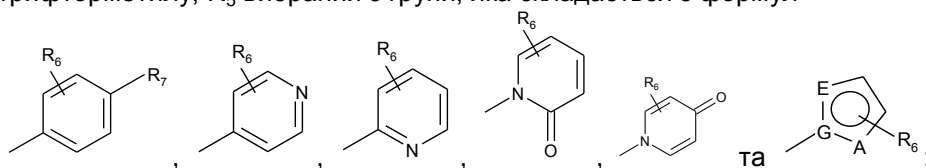
3

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

q дорівнює 0, 1 або 2;

s дорівнює 0, 1 або 2;

- R<sub>3</sub>, який присутній на кожній відкритій валентності піридинільного залишку, показаного у формулі 3, щоразу незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, гідроксилу, аміно, C<sub>1</sub>-алкіламіно, ціано, галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу та C<sub>1-4</sub>алкокси;  
R<sub>4</sub> вибраний з групи, яка складається з водню, ціано, галогену, метилу, етилу, метокси та трифторметилу; R<sub>5</sub> вибраний з групи, яка складається з формул



G являє собою вуглець;

A вибраний з групи, яка складається з N, O, S, CR<sub>6</sub> та NR<sub>6</sub>;

E вибраний з групи, яка складається з N, O, S та CR<sub>6</sub>;

- за умови, що тільки один з A та E може являти собою O або S;  
або G являє собою N, а A та E являють собою CR<sub>6</sub>;  
або G та A являють собою N, а E являє собою CR<sub>6</sub>;  
або G, A та E являють собою N;

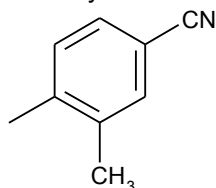
- R<sub>6</sub>, який присутній на кожній відкритій валентності у формулах для R<sub>5</sub>, щоразу незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, ціано, галогену, C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, необов'язково заміщеного C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси та трифторметилу;

R<sub>7</sub> вибраний із групи, яка складається з ціано та ціанометилу;

- R<sub>8</sub>, який присутній на кожній відкритій валентності кільцевого залишку, показаного у формулі 3, щоразу незалежно вибраний з групи, яка складається з водню, ціано, галогену, C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси та трифторметилу; та

R<sub>9</sub> вибраний з групи, яка складається з водню, C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 атомами фтору, та C<sub>3-8</sub>циклоалкілу.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де R<sub>5</sub> являє собою



3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1 або 2, де R<sub>9</sub> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-3, де s дорівнює 1 та q дорівнює 1.



5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-4, де кожний R<sub>8</sub> являє собою водень.
6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-4, де один з R<sub>8</sub> являє собою C<sub>1-4</sub>алкіл, а кожний інший R<sub>8</sub> являє собою водень.
- 5 7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-4, де один з R<sub>8</sub> являє собою метил, а кожний інший R<sub>8</sub> являє собою водень.
8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-7, де кожний R<sub>3</sub> являє собою водень, та R<sub>4</sub> являє собою водень.
9. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи сполук, що складається з
- 10 4-(1-(5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
4-(5-гідрокси-1-(5-(4-пропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
4-(5-гідрокси-1-(5-(4-метил-1,4-діазепан-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;
- 15 4-(5-гідрокси-1-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
4-(1-(5-(4-(трет-бутил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;
- 20 4-(1-(5-(6,6-дифтор-4-метил-1,4-діазепан-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
4-(1-(5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрилу;  
4-(1-(5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-5-
- 25 метилбензонітрилу;  
4-(1-(5-(4-циклопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрилу;  
4-(1-(5-(4-циклопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрилу;
- 30 4-(1-(5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2,3-диметилбензонітрилу;  
4-(1-(5-(4-циклопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2,3-диметилбензонітрилу;  
4-(1-(5-(4-(2,2-дифторетил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-3-
- 35 метилбензонітрилу;  
4-(5-гідрокси-1-(5-(4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
2-фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;
- 40 4-(1-(5-(4-циклопропіл-1,4-діазепан-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрилу;  
(S)-4-(1-(5-(4-етил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрилу;  
4-(1-(5-(4-етил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-
- 45 метилбензонітрилу;  
(S)-4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрилу;  
4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрилу;
- 50 (R)-4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрилу;  
4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрилу;  
(R)-2-фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-
- 55 4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
2-фтор-4-(5-гідрокси-1-(5-(4-ізопропіл-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
(R)-4-(1-(5-(4-етил-3-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1H-піразол-4-іл)-2-фтор-3-метилбензонітрилу;

- [illegible]

- (R)-4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрилу;  
 4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрилу;  
 5 4-(1-(5-(4-циклопропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
 4-(5-гідрокси-1-(5-(4-пропілпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
 10 4-(5-гідрокси-1-(5-(4-пропіл-1,4-діазепан-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
 4-(5-гідрокси-1-(4-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)бензонітрилу;  
 (S)-4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрилу;  
 15 (R)-4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрилу;  
 4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-2-фтор-5-метилбензонітрилу;  
 (R)-4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу;  
 20 (S)-4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу та  
 4-(1-(5-(4-етил-2-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрилу  
 25 або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезгаданих сполук.  
 10. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-(1-(5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил або його фармацевтично прийнятну сіль.  
 11. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-(5-гідрокси-1-(5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил або його фармацевтично прийнятну сіль.  
 30 12. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-(1-(5-(4-(2,2-дифторетил)піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил або його фармацевтично прийнятну сіль.  
 13. Сполука за п. 1, яка являє собою (S)-4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил або його фармацевтично прийнятну сіль.  
 35 14. Сполука за п. 1, яка являє собою (R)-4-(1-(5-(2,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил або його фармацевтично прийнятну сіль.  
 15. Сполука за п. 1, яка являє собою (R)-4-(1-(5-(3,4-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іл)-5-гідрокси-1Н-піразол-4-іл)-3-метилбензонітрил або його фармацевтично прийнятну сіль.  
 16. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або фармацевтично прийнятну сіль, як визначено у будь-якому з пп. 1-15, та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.  
 40 17. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, як визначено у будь-якому з пп. 1-15, для застосування як медикаменту.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601