



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103634** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61P 29/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

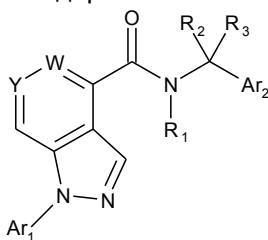
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2011 05061</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Кук Брайан Ніколас (US),</b> <b>Дісальво Даррен (US),</b> <b>Фендрік Деніел Роберт (US),</b> <b>Харкен Крістіан (DE/US),</b> <b>Кузміч Деніел (US),</b> <b>Лі Томас Вай-Хо (US),</b> <b>Лю Пінжун (CN/US),</b> <b>Лорд Джон (US),</b> <b>Мао Цань (CN/US),</b> <b>Ной Йохен (DE),</b> <b>Рауденбуш Брайан Крістофер (US),</b> <b>Разаві Хоссейн (US),</b> <b>Рівз Джонатан Тімоті (US),</b> <b>Сун Цзіньхуа Дж. (US),</b> <b>Свінамер Алан Девід (CA/US),</b> <b>Тань Чжулінь (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>22.09.2009</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.11.2013</b>	
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/100,401</b>	
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>26.09.2008</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заяву: <b>25.07.2011, Бюл.№ 14</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ,</b> Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.11.2013, Бюл.№ 21</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b>
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2009/057778, 22.09.2009</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/002293 A2 (CHEMOCENTRYX INC [US]; ZHANG PENGLIE [US]; PENNELL ANDREW M K [US]; WR), 04.01.2007 WO 03/105853 A1 (CHEMOCENTRYX INC [US]; PENNELL ANDREW M K [US]; AGGEN JAMES B [US]; WR), 24.12.2003

**(54) АЗАІНДАЗОЛИ ЯК АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА CCR1****(57) Реферат:**

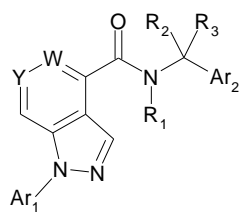
У заявці описані сполуки формули (I), застосовні для лікування різних захворювань і порушень, які опосередковують або підтримуються активністю CCR1, включаючи аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит і розсіяний склероз.

У заявці також описані методики одержання й застосування таких сполук.



(I)

UA 103634 C2



Інформація про заявку

За даною заявкою заявляється пріоритет за попередньою заявкою US № 61/100401, поданою 26 вересня, 2008 р.

Область техніки, до якої належить винахід

5 Даний винахід стосується азаїндазолів, які застосовні як антагоністи активності CCR1 і в такий спосіб застосовні для лікування різних захворювань і порушень, які опосередковують або підтримуються активністю CCR1, включаючи аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит і розсіяний склероз. Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, способів застосування цих сполук для лікування різних захворювань і

10 порушень, способів одержання цих сполук і проміжних продуктів, застосовним у цих способах.

Передумови створення винаходу

Хемотаксичний цитокінетичний рецептор 1 (CCR1) стосується великого сімейства (>20) хемотаксичних цитокінетичних (хемокінових) рецепторів, які взаємодіють із певними хемокінами (>50) і опосередковують перенос лейкоцитів, гранулярний екзоцитоз, транскрипцію гена, мітогенні впливи і апоптоз. Добре відомо, що хемокіни можуть опосередковувати базальний і запальний перенос лейкоцитів. Зв'язування принаймні трьох хемокінів (MIP-1 альфа/CCL3, MCP3/CCL7 і RANTES/CCL5) з CCR1 забезпечує перенос моноцитів, макрофагів і TH1-клітин до збуджених тканин пацієнтів, що від страждають ревматоїдного артриту (РА) і розсіяного склерозу (РС) (Trebst et al. (2001) American J of Pathology 159 p. 1701). Запальний білок макрофагів 1 альфа (MIP-1 альфа), хемоатрактантний білок макрофагів 3 (MCP-3) і білок, після активації якого він регулюється, і який експресується й секретується нормальними Т-клітинами (RANTES), виявлені в центральній нервовій системі (ЦНС) пацієнтів, що страждають від РС, тоді як MIP-1 альфа й RANTES виявлені в ЦНС у моделі експериментального аутоімунного енцефаломієліту (EAE) для РС (огляд наведений у публікації: Gerard and Rollins (2001) Nature Immunology). Макрофаги й TH1-клітини в збудженій синовіальній порожнині пацієнтів, що страждають від РА, також є основними джерелами MIP-1 альфа й RANTES, які постійно постачають лейкоцити в синовіальні тканини пацієнтів, що страждають від РА, і поширюють хронічне запалення (Volin et al. (1998) Clin. Immunol. Immunopathology; Koch et al. (1994) J. Clin. Investigation; Conlon et al. (1995) Eur. J. Immunology). Припускають, що перешкодження взаємодіям між CCR1 його хемокіновими лігандами блокує хемотаксис моноцитів, макрофагів і TH1-клітин до збуджених тканин і в такий спосіб полегшує протікання хронічного запалення, пов'язаного з аутоімунними захворюваннями, такими як РА й РС.

Дані про роль CCR1 у розвитку й прогресуванні хронічного запалення, пов'язані з моделлю експериментального аутоімунного енцефаломієліту (EAE) для розсіяного склерозу, засновані на дослідженні впливу делеції гена й невеликих молекул-антагоністів CCR1. Показано, що миші з дефіцитом CCR1 мають знижену сприйнятливість (55 % замість 100 %) і знижену тяжкість протікання (1,2 замість 2,5) активного EAE (Rottman et al. (2000) Eur. J. Immunology). Крім того, показано, що введення невеликих молекул-антагоністів CCR1 із середньою спорідненістю ( $K_i=120$  nM) щуром з CCR1 при внутрішньовенному введенні затримує появу й знижує тяжкість протікання EAE (Liang et al. (2000) J. Biol. Chemistry). Також показано, що лікування мишей антитілами, специфічними відносно ліганду CCR1 MIP-1 альфа, є ефективним для попередження розвитку гострого й рецидивуючого EAE внаслідок зменшення кількості Т-клітин і макрофагів, що постачаються в ЦНС (Karpus et al. (1995) J. Immunology; Karpus and Kennedy (1997) J. Leukocyte Biology). Таким чином, показано, що принаймні один ліганд CCR1 постачає лейкоцити в ЦНС і поширює хронічне запалення в EAE, що забезпечує додаткове підтвердження in vivo ролі CCR1 в EAE й РС.

Підтвердження in vivo ролі CCR1 у розвитку й поширенні хронічного запалення, пов'язаного з РА, також є важливим. Наприклад, показано, що введення антагоністу CCR1 у моделі викликаного колагеном артриту (ВКА) мишам DBA/1, є ефективним для зменшення синовіального запалення й руйнування суглоба (Plater-zyberk et al. (1997) Immunology Letters). В іншій публікації описані активні антагоністи CCR1 мишей, які при пероральному введенні зменшують тяжкість протікання (58 %) прискореного ліпополісахаридом (ЛПС) викликаного колагеном артриту (ВКА) (Biorganic and Medicinal Chemistry Letters 15, 2005, 5160-5164). Опубліковані результати фази Ib клінічного випробування при пероральному введенні антагоністу CCR1 показали тенденцію до клінічного поліпшення при відсутності небажаних побічних ефектів (Haringman et al. (2003) Ann. Rheum. Dis.). У третини пацієнтів на 18-й день на 20 % зменшувалися ознаки й симптоми ревматоїдного артриту (ACR20) і кількість клітин з позитивною реакцією на CCR1 у синовіальній рідині підданих лікуванню пацієнтів зменшувалася на 70 % при значному зменшенні кількості певних типів клітин, включаючи зменшення кількості CD4<sup>+</sup>Т-клітин на 50 %, зменшення кількості CD8<sup>+</sup>Т-клітин на 50 % і зменшення кількості

макрофагів на 34 %.

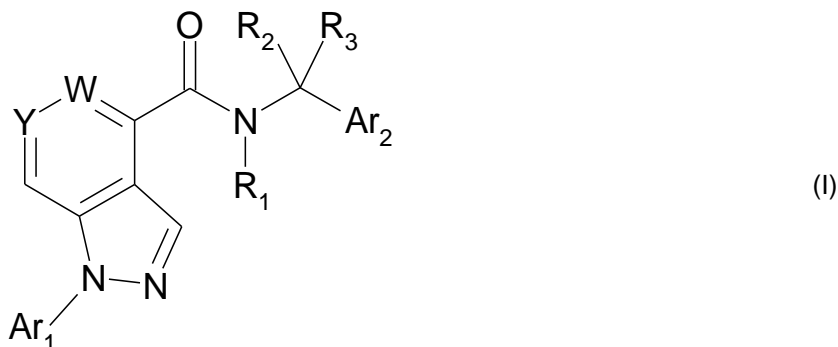
Такі дослідження, як вказані вище, підтверджують роль CCR1 у PC і PA й надають терапевтичне обґрунтування для розробки антагоністів CCR1.

Короткий виклад суті винаходу

- 5 Даний винахід стосується нових сполук, які перешкоджають взаємодії CCR1 і його лігандів і в такий спосіб застосовні для лікування різних захворювань і порушень, які опосередковують або підтримуються активністю CCR1, включаючи аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит і розсіяний склероз. Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, способів застосування цих сполук для лікування різних захворювань і
- 10 порушень, способів одержання цих сполук і проміжних продуктів, застосовних у цих способах.

Докладний опис винаходу

У найбільш широкому загальному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I)



у якій

- 15 W означає вуглець і Y означає азот, або W означає азот і Y означає вуглець;  
 Ar<sub>1</sub> означає карбоцикл, гетероарил або гетероцикліл, кожний необов'язково заміщений 1-3 групами R<sub>a</sub>;  
 Ar<sub>2</sub> означає карбоцикл, гетероарил або гетероцикліл, кожний необов'язково заміщений 1-3 групами R<sub>b</sub>;
- 20 R<sub>1</sub> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;  
 кожний R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або алкеніл необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними із групи, яка включає ціаногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, гідроксигрупу, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -C(O)N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), -N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>) і гетероцикліл, необов'язково заміщений оксогрупою;
- 25 R<sub>a</sub> означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілтіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл, аміногрупу, моно- або ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ациламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-діалкіламінокарбоніл, гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, оксогрупу, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NH-, R<sub>4</sub>-NH-S(O)<sub>m</sub>-, арил або карбоксигрупу;
- 30 R<sub>b</sub> означає гідроксигрупу, карбоксигрупу, галоген, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, нітрогрупу, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>4</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, гетероцикліл, арил або гетероарил, кожний R<sub>b</sub>, коли це можливо, необов'язково галогенований або заміщений 1-3 групами, вибраними із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S(O)<sub>m</sub>-, арил або карбоксигрупу;
- 35 кожний R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, ціано-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>;
- 40 кожний R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, моно- або ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил;
- 45 R<sub>4</sub> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, гетероцикліл(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, моно- або ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, моно- або ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіно(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(R<sub>e</sub>)-, арил або гетероарил, кожний необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, -C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>, аміногрупу, моно- або ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ациламіногрупу;
- кожний n, x незалежно дорівнює 0-3;

кожний  $m$  незалежно дорівнює 0-2;  
або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), наведеної вище, і в якій

5 кожний  $R_2$ ,  $R_3$  незалежно означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкеніл, де  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або алкеніл необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними із групи, яка включає гідроксигрупу,  $-CO_2C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-C(O)N(R_e)(R_f)$ ,  $-N(R_e)(R_f)$ , і гетероцикліл;

10 кожний  $R_c$ ,  $R_d$  незалежно означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -ацил,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу, гідрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл- $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфоніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбоніл- $C_0$ - $C_3$ -алкіл або  $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ .

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), наведеної вище, і в якій

$W$  означає вуглець і  $Y$  означає азот;

15  $Ar_1$  означає феніл, циклогексил або тетрагідропіраніл, кожний необов'язково заміщений 1-3 групами  $R_a$ ;

$Ar_2$  означає феніл, піридил, піразоліл, імідазоліл, тіофеніл, тіазоліл, циклогексил, піперидиніл, морфолініл або піперазиніл, кожний необов'язково заміщений 1-3 групами  $R_b$ ;

$R_1$  означає водень;

20  $R_2$  означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -алкеніл, де  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або -алкеніл необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними із групи, яка включає гідроксигрупу,  $CO_2C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-C(O)N(R_e)(R_f)$ ,  $-N(R_e)(R_f)$ , морфолініл, тіоморфолініл і піперидиніл;

$R_3$  означає водень;

25  $R_a$  означає  $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупу, метилсульфоніл, моно- або ди- $C_1$ - $C_3$ -алкіламіногрупу,  $C_1$ - $C_3$ -ацил,  $C_1$ - $C_3$ -ациламіногрупу,  $C_1$ - $C_3$ -діалкіламінокарбоніл, галоген, ціаногрупу або нітрогрупу;

30  $R_b$  означає гідроксигрупу, карбоксигрупу, галоген,  $-(CH_2)_n-CN$ ,  $-(CH_2)_n-CO_2C_1$ - $C_6$ -алкіл, нітрогрупу,  $-SO_3H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл- $C(O)-$ ,  $-(CH_2)_n-NR_cR_d$ ,  $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ ,  $R_4-S(O)_m-NR_e-$ ,  $R_4-NR_e-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ ,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $(CH_2)_x-C(O)-(CH_2)_n-NR_cR_d$ , гетероцикліл, арил або гетероарил, кожний  $R_b$ , коли це можливо, необов'язково галогенований або заміщений 1-3 групами, вибраними із групи, яка включає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -ацил,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбоніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл- $S(O)_m-$ , арил або карбоксигрупу;

35 кожний  $R_c$ ,  $R_d$  незалежно означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -ацил,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу, гідрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл- $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкілсульфоніл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбоніл- $C_0$ - $C_3$ -алкіл або  $-(CH_2)_n-NR_eR_f$ ;

40 кожний  $R_e$ ,  $R_f$  незалежно означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, моно- або ди- $C_1$ - $C_6$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_6$ -алкіл, гідрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -ацил;

45  $R_4$  означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл, гетероцикліл  $(CH_2)_{0-1}$ , моно- або ди- $C_1$ - $C_6$ -алкіламіногрупу, моно- або ди- $C_1$ - $C_6$ -алкіламіно  $(CH_2)_{2-3}N(C_1$ - $C_6$ -алкіл)-, арил або гетероарил, кожний необов'язково заміщений 1-2 групами, вибраними із групи, яка включає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу,  $C(O)NR_eR_f$ , аміногрупу, моно- або ди- $C_1$ - $C_6$ -алкіламіногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбоніл або  $C_1$ - $C_6$ -ациламіногрупу.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), наведеної вище, і в якій

$Ar_1$  означає феніл, заміщений 1-2 групами  $R_a$ ;

50  $Ar_2$  означає феніл, піридил, піразоліл, тіофеніл, тіазоліл, циклогексил або піперидиніл, кожний необов'язково заміщений 1-2 групами  $R_b$ ;

$R_2$  означає водень,  $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $-CH_2-CH=CH_2$  або  $-CF_3$ , де  $C_1$ - $C_3$ -алкіл необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними із групи, яка включає гідроксигрупу,  $-CO_2C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-C(O)N(R_e)(R_f)$ ,  $-N(R_e)(R_f)$  і морфолініл;

55  $R_a$  означає моно- або ди- $C_1$ - $C_3$ -алкіламіногрупу, галоген або нітрогрупу;

$R_b$  означає гідроксигрупу, карбоксигрупу,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-SO_3H$ ,  $CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $CH_3C(O)-$ ,  $-(CH_2)_n-CO_2C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-NR_cR_d$ ,  $R_4-S(O)_m(CH_2)_{0-1}-$ ,  $R_4-S(O)_2-NR_e-$ ,  $R_4-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}-$ ,  $-NR_f-C(O)-R_e$ ,  $-C(O)_2NH_2$ , морфолініл або тетразоліл;

60 кожний  $R_c$ ,  $R_d$  незалежно означає водень,  $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $C_1$ - $C_3$ -ацил або  $C_1$ - $C_6$ -алкоксикарбоніл- $C_0$ - $C_3$ -алкіл;

кожний  $R_e$ ,  $R_f$  незалежно означає водень,  $C_1$ - $C_3$ -алкіл,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси- $C_1$ - $C_3$ -алкіл або моно- або ди- $C_1$ - $C_3$ -алкіламіно- $C_1$ - $C_3$ -алкіл;

5  $R_4$  означає водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл,  $-N(CH_3)_2$ ,  $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)-$  або гетероцикліліл $(CH_2)_{0-1}$ , де гетероцикліліл вибраний із групи, яка включає піперидиніл, морфолініл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, піролідиніл і 1,1,-діоксопергідро-1,2-тіазин-2-іл, кожний  $R_4$  необов'язково заміщений групою, вибраною із групи, яка включає  $-OCH_3$ , гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу,  $-C(O)NH_2$ , аміногрупу,  $N(CH_3)_2$  або  $C_1$ - $C_2$ -алкоксикарбоніл.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), наведеної вище, і в якій

10  $R_2$  означає водень,  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл,  $C_3$ -алкіл,  $-CH_2-CH=CH_2$  або  $-CF_3$ , де  $C_1$ -алкіл,  $C_2$ -алкіл або  $C_3$ -алкіл необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними із групи, яка включає гідроксигрупу й  $-CO_2C_1$ - $C_3$ -алкіл;

$R_a$  означає  $-F$  або  $-Cl$ ;

15  $R_b$  означає гідроксигрупу,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-SO_3H$ ,  $-OCH_3$ ,  $CH_3C(O)-$ ,  $(CH_2)_n-CO_2C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $-NR_cR_d$ ,  $R_4-S(O)_m-$ ,  $R_4-S(O)_2-NR_e-$ ,  $R_4-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}-$ ,  $-C(O)_2NH_2$  морфолініл або тетразоліл;

кожний  $R_c$ ,  $R_d$  незалежно означає водень,  $CH_3$  або  $CH_3C(O)-$ ;

кожний  $R_e$ ,  $R_f$  незалежно означає водень,  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_2OCH_3$ ;

20  $R_4$  означає водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл,  $-N(CH_3)_2$ ,  $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)-$  або гетероцикліліл, де гетероцикліліл вибраний із групи, яка включає піперидиніл, морфолініл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, піролідиніл і 1,1,-діоксопергідро-1,2-тіазин-2-іл, кожний  $R_4$  необов'язково заміщений групою, вибраною з групи, що включає  $-OCH_3$ , гідроксигрупу, оксогрупу, аміногрупу,  $-N(CH_3)_2$  або  $C_1$ - $C_2$ -алкоксикарбоніл.

25 В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), наведеної в найбільш широкому загальному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким іншим варіантом здійснення, описаним вище, і в якій

кожний  $R_2$ ,  $R_3$  незалежно означає водень або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений 1-3 групами, вибраними із групи, яка включає ціаногрупу,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксигрупу й гетероцикліліл, необов'язково заміщений оксогрупою.

30 В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), наведеної вище, і в якій

кожний  $R_2$ ,  $R_3$  незалежно означає водень або  $C_1$ - $C_3$ -алкіл, необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений однією групою, вибраною із групи, яка включає ціаногрупу,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупу й гетероцикліліл, вибраний із групи, яка включає діоксоланіл, тетрагідропіраніл, діоксаніл, тетрагідрофураніл, бензофураніл, бензопіраніл і бензодіоксоліл, кожний необов'язково заміщений оксогрупою.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), наведеної вище, і в якій

40 кожний  $R_2$ ,  $R_3$  незалежно означає водень або  $C_1$ - $C_3$ -алкіл, необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений однією групою, вибраною із ціаногрупи,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксигрупи й діоксоланілу, необов'язково заміщеного оксогрупою.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), наведеної в найбільш широкому загальному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким іншим варіантом здійснення, описаним вище, і в якій

45  $R_c$  означає водень або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл і  $R_d$  означає ціано- $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ ;

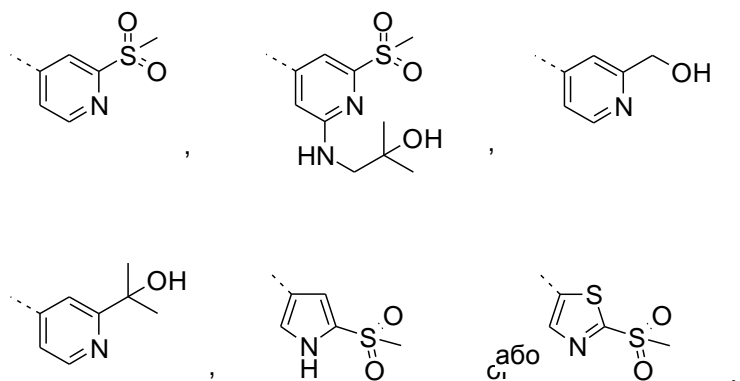
кожний  $R_e$ ,  $R_f$  незалежно означає водень,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), наведеної в найбільш широкому загальному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким іншим варіантом здійснення, описаним вище, і в якій

50  $Ar_2$  означає піридил;

$R_b$  означає  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений гідроксигрупою.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), наведеної в найбільш широкому загальному варіанті здійснення, у комбінації з будь-яким іншим варіантом здійснення, описаним вище, і в якій  $Ar_2$  означає



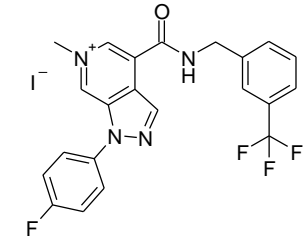
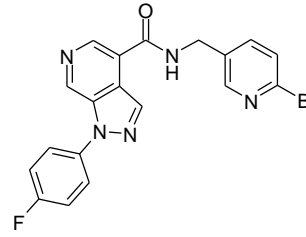
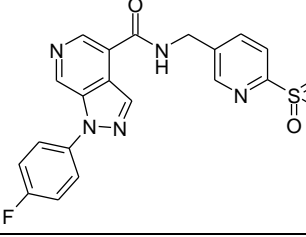
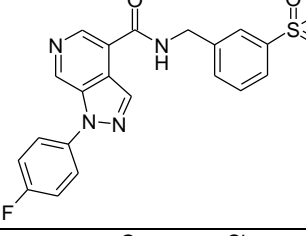
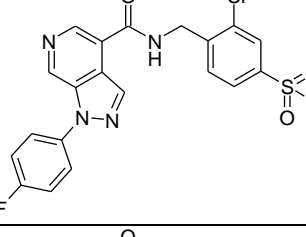
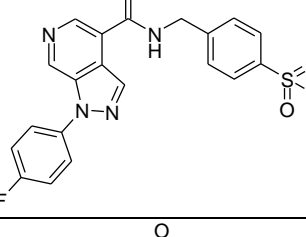
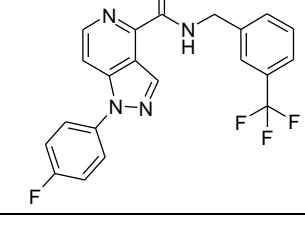
Нижче наведені типові сполуки, запропоновані в даному винаході, які можна одержати відповідно до загальних схем синтезу, прикладів й за методиками, відомими у даній галузі техніки.

5

Таблица 1

Структура	Назва	ВЕРХ-МС <sup>a, b</sup>	
		[M+H] <sup>+</sup>	ЧУ* (хв.)
	3-Трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	415,4	1,74
	(2-Ціанопіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	373,6	1,42
	3-Трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-6-окси-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	431,6	1,58

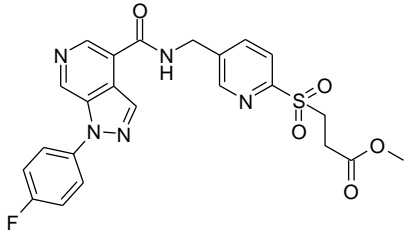
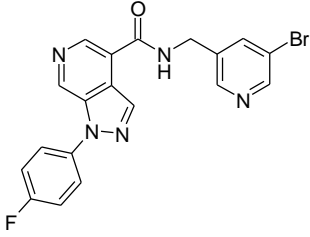
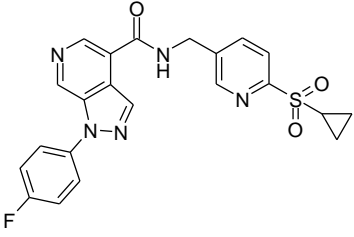
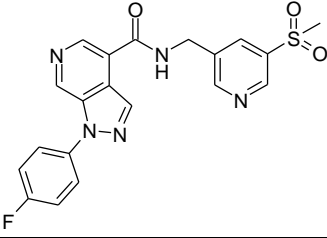
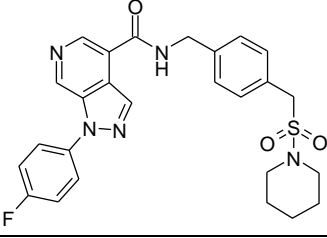
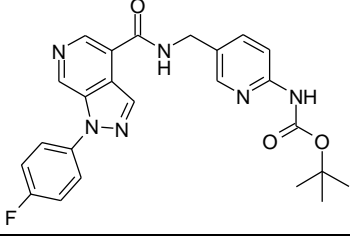
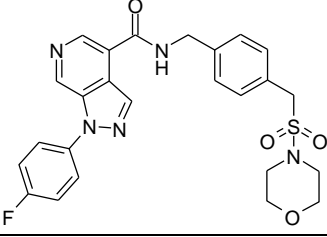
Продовження таблиці 1

	1-(4-Фторфеніл)-6-метил-4-(3-трифторметилбензилкарбамоїл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-ійодид	429,6	1,77
	(6-Бромпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	428,4	1,52
	(6-Метансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	426,6	1,34
	3-Метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	425,4	1,39
	2-Хлор-4-метилсульфамоїлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	474,5	1,54
	4-Метилсульфамоїлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,6	1,43
	3-Трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбонової кислоти	415,5	1,08

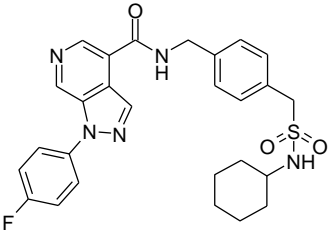
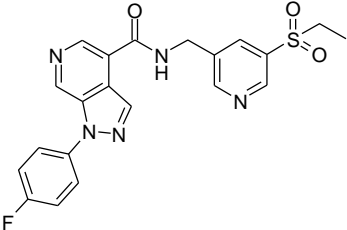
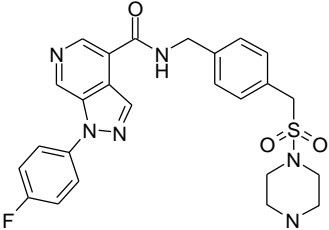
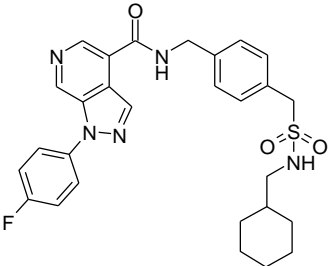
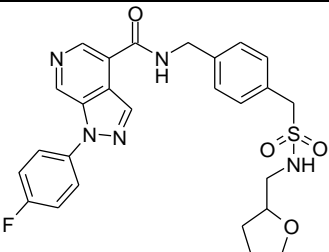
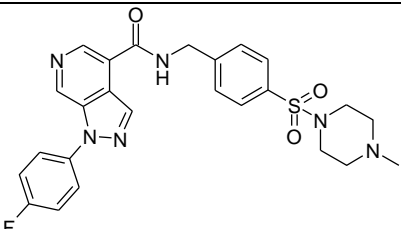
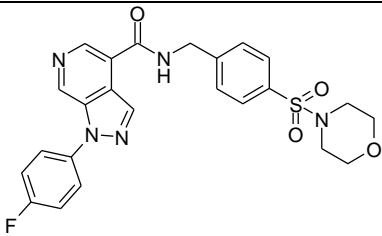


Продовження таблиці 1

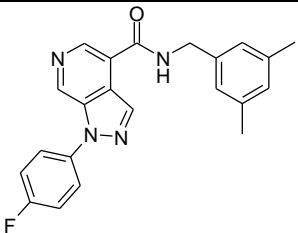
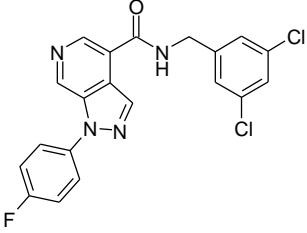
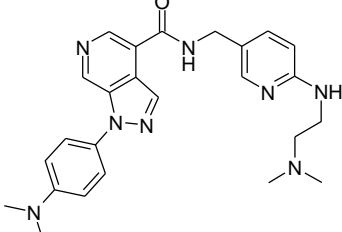
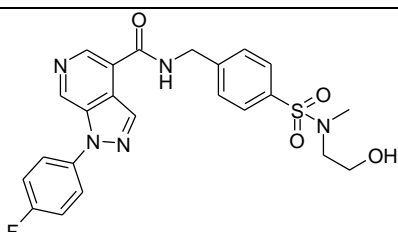
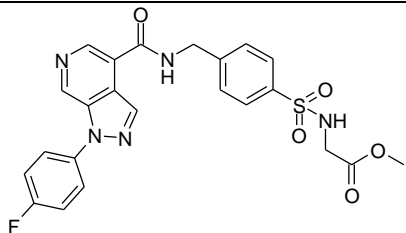
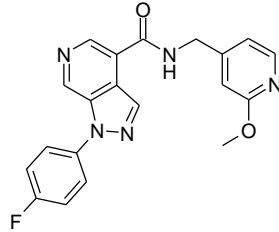
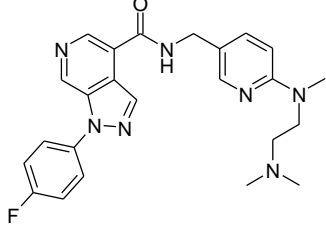
	4-Метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	425,6	1,42
	4-(Ізопропілсульфамоїлметил)бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	482,7	1,55
	2-Метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	425,7	1,49
	4-Метилсульфамоїлметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,7	1,42
	4-(2-Диметиламіноетилсульфамоїл)бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	497,7	2,29
	(6-Метансульфоніламінопіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	441,6	1,25
	(6-Етансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,7	1,37

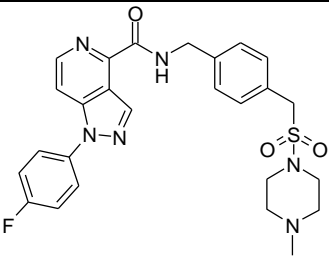
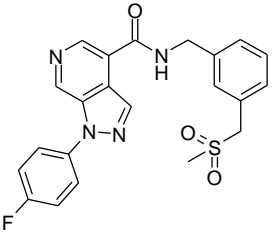
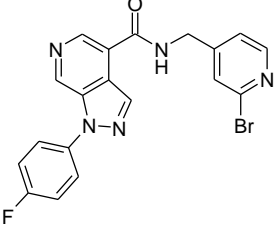
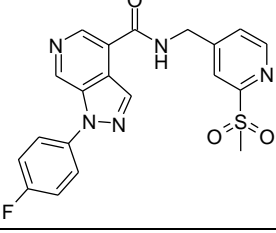
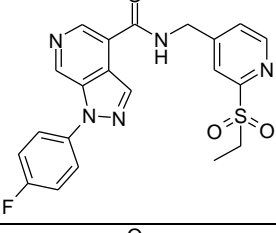
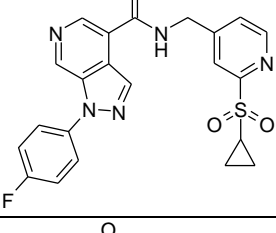
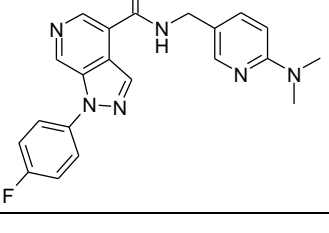
	Метилловий ефір 3-[5-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-метил]-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти	498,7	1,42
	(5-Бромпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	426,6/428,6	1,49
	(6-Циклопропансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	452,6	1,40
	(5-Метансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	426,7	1,28
	4-(Піперидин-1-сульфонілметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	508,8	1,64
	трет-Бутиловий ефір [5-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-метил]-піридин-2-іл]-карбамінової кислоти	463,7	1,52
	4-(Морфолін-4-сульфонілметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	510,8	1,46

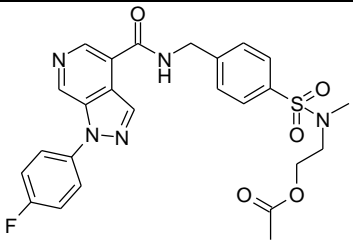
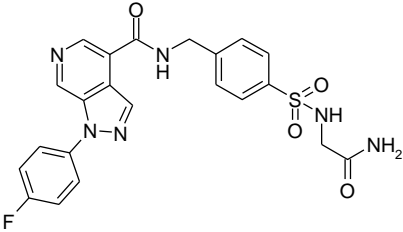
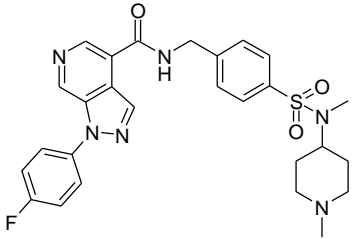
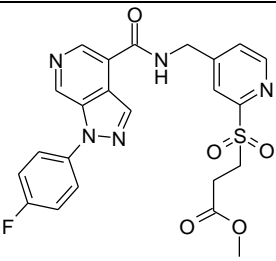
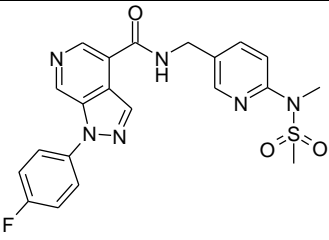
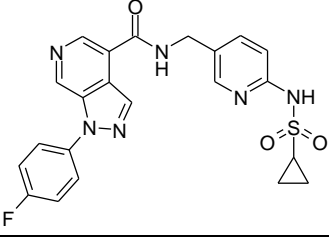
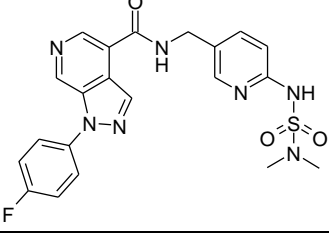
Продовження таблиці 1

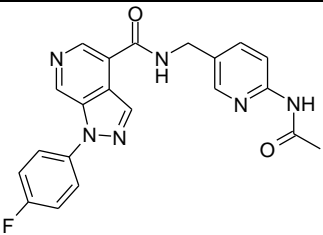
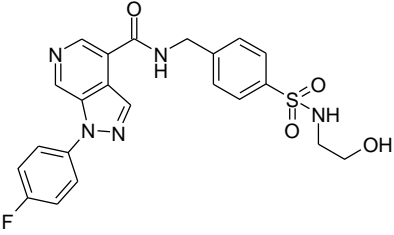
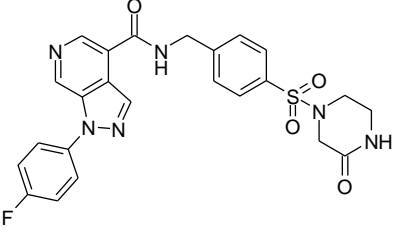
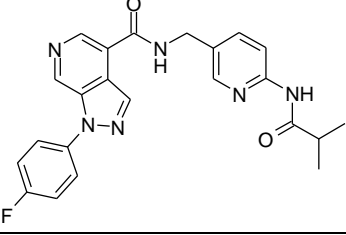
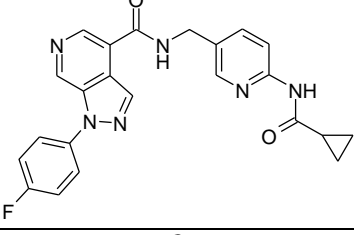
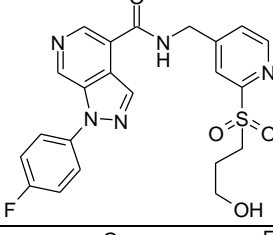
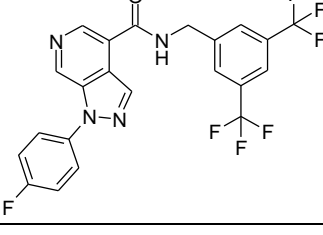
	4- Циклогексилсульфамойлметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4- с]піридин-4-карбонової кислоти	522,8	1,66
	(5-Етансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4- с]піридин-4-карбонової кислоти	440,7	1,33
	4-(4-Метилпіперазин-1-сульфонілметил)- бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H- піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	522,1	1,22
	4-[(Циклогексилметилсульфамойл)-метил]- бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H- піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	536,9	1,75
	4-[[Тетрагідрофуран-2-ілметил]- сульфамойл]-метил)-бензиламід 1-(4- фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4- карбонової кислоти	524,8	1,46
	4-(4-Метилпіперазин-1-сульфоніл)- бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H- піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	509,7	1,35
	4-(Морфолін-4-сульфоніл)-бензиламід 1- (4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин- 4-карбонової кислоти	496,3	1,51

Продовження таблиці 1

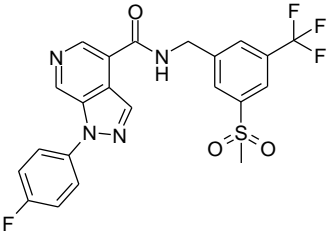
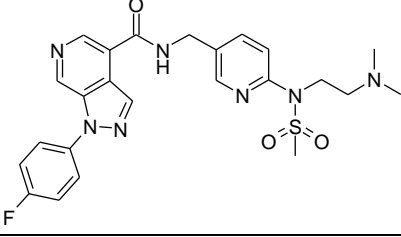
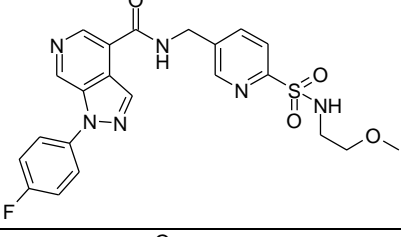
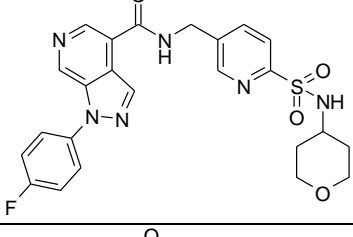
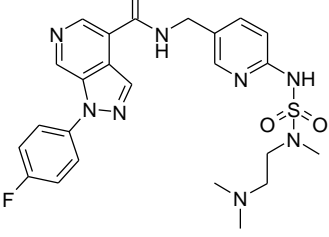
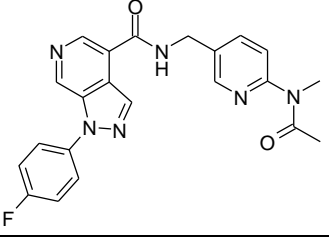
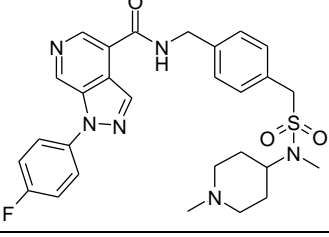
	3,5-Диметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	375,8	1,74
	3,5-Дихлорбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	415,7	1,82
	[6-(2-Диметиламіноетиламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-диметиламінофеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	459,6	5,15
	4-[(2-Гідроксіетил)-метилсульфамоїл]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	484,7	1,33
	Метиловий ефір [4-({[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-метил)-бензолсульфоніламіно]-оцтової кислоти	498,7	1,39
	(2-Метоксипіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	378,7	1,38
	{6-[(2-Диметиламіноетил)-метиламіно]-піридин-3-ілметил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	448,8	1,06

	4-(4-Метилпіперазин-1-сульфонілметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбонової кислоти	523,8	1,40
	3-Метансульфонілметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	439,6	1,38
	(2-Бромпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	426,7/428,6	1,46
	(2-Метансульфонілпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	426,7	1,30
	(2-Етансульфонілпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,7	1,35
	(2-Циклопропансульфонілпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	452,7	1,37
	(6-Диметиламінопіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	391,7	1,17

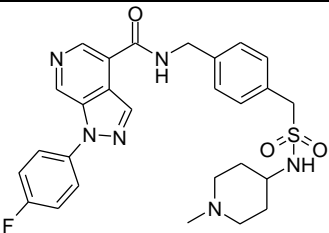
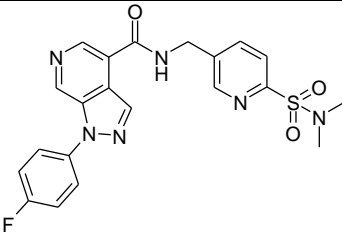
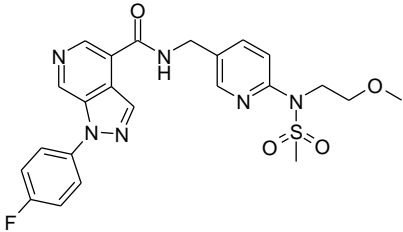
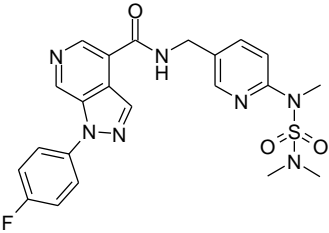
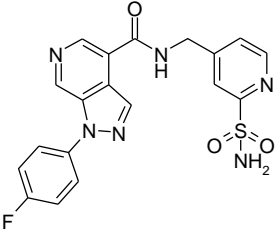
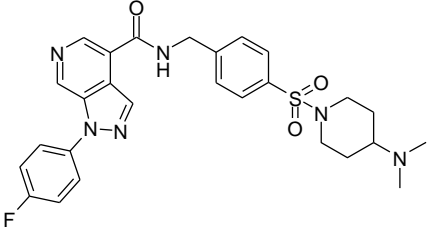
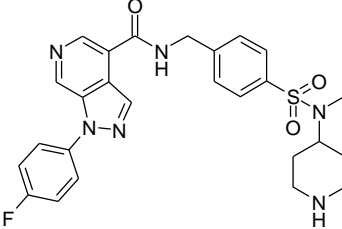
	2-[[4-({[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-метил)-бензолсульфоніл]-метиламіно}-етильовий ефір оцтової кислоти	526,7	1,47
	4-(Карбамоїлметилсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	483,7	1,24
	4-[Метил-(1-метилпіперидин-4-іл)-сульфамоїл]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	537,7	1,25
	Метильовий ефір 3-[4-({[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-метил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти	498,7	1,38
	[6-(Метансульфонілметиламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	455,7	1,38
	(6-Циклопропансульфоніламінопіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	467,7	1,27
	[6-(Диметиламіносульфоніламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,5	1,30

	(6-Ацетиламінопіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	405,7	1,21
	4-(2-Гідроксіетилсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	470,7	1,28
	4-(3-Оксопіперазин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	509,7	1,31
	(6-Ізобутириламінопіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	433,7	1,34
	[6-(Циклопропанкарбоніламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	431,7	1,31
	[2-(3-Гідроксипропан-1-сульфоніл)-піридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	470,6	1,22
	3,5-біс-Трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	483,7	1,86

Продовження таблиці 1

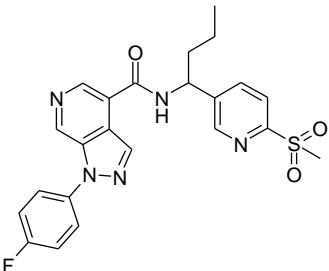
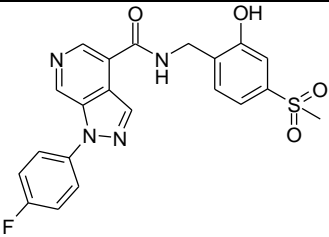
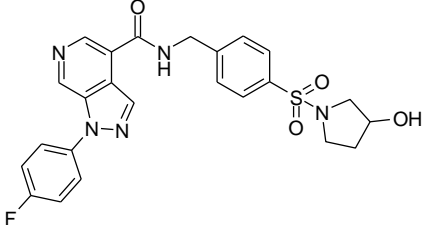
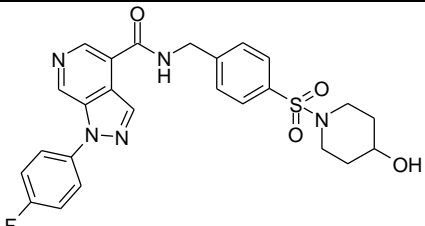
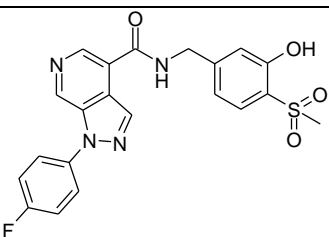
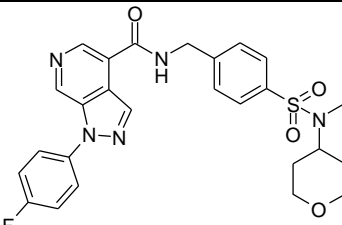
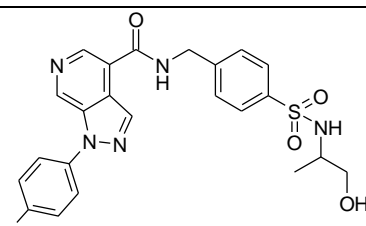
	3-Метансульфоніл-5-трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	493,5	1,77
	{6-[(2-Диметиламіноетил)-метансульфоніламіно]-піридин-3-ілметил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	512,7	1,19
	[6-(2-Метоксіетилсульфамоїл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	485,5	1,34
	[6-(Тетрагідропіран-4-ілсульфамоїл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	511,6	1,34
	[6-(2-Диметиламіноетил-1-метиламіносульфоніламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	527,7	1,08
	[6-(Ацетилметиламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	419,7	1,23
	4-{[Метил-(1-метилпіперидин-4-іл)-сульфамоїл]-метил}-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	551,8	1,20

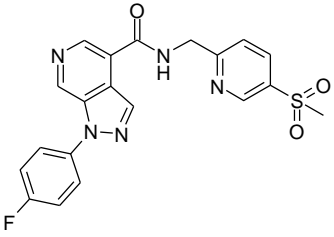
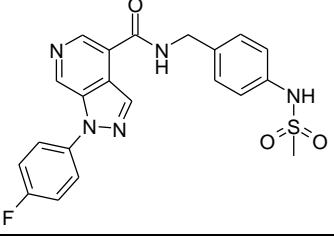
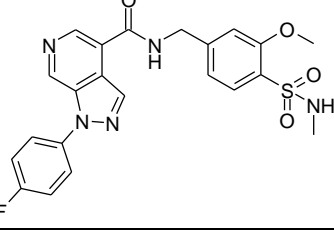
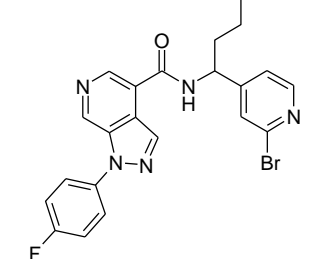
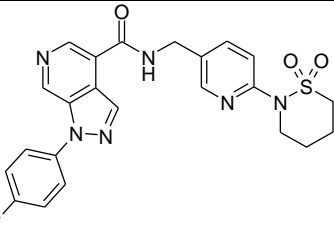
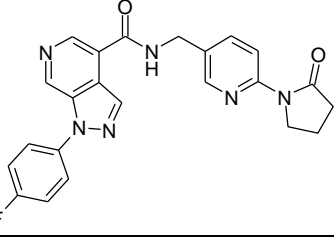
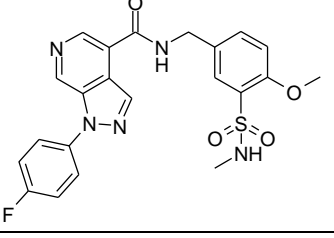


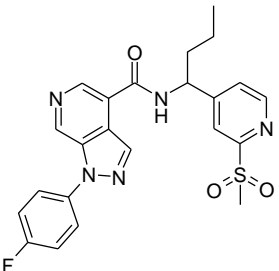
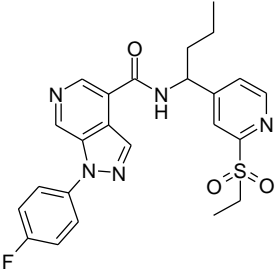
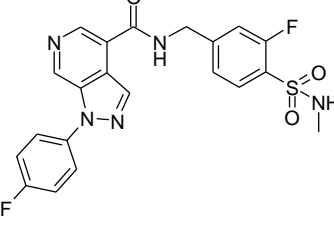
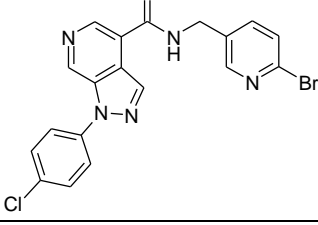
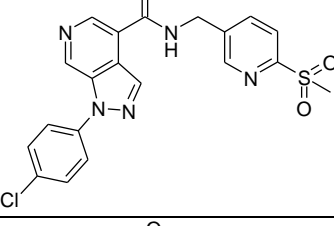
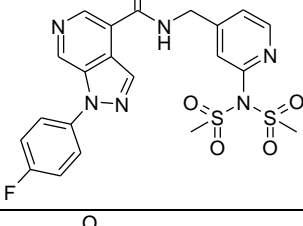
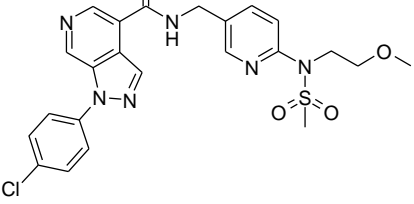
	4-[(1-Метилпіперидин-4-ілсульфамойл)-метил]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	537,8	1,17
	(6-Диметилсульфамойлпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	455,6	1,42
	{6-[Метансульфоніл-(2-метоксіетил)-аміно]-піридин-3-ілметил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	499,6	1,40
	[6-(Диметиламіно-сульфонілметиламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	484,6	1,44
	(2-Сульфамойлпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	427,7	1,38
	4-(4-Диметиламінопіперидин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	537,7	1,16
	4-(Метилпіперидин-4-ілсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	523,7	1,29

Продовження таблиці 1

	4-(4-Амінопіперидин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	509,7	1,15
	(6-Бромпіридин-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	426,5/428,4	1,73
	(6-Метансульфонілпіридин-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	426,7	1,50
	4-Метансульфоніл-2-метоксибензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	454,0	1,40
	4-Метансульфоніл-3-метоксибензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	455,7	1,44
	[6-(Морфолін-4-сульфоніл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	497,6	1,40
	4-(4-Метоксипіперидин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	524,6	1,56

	[1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	468,6	1,53
	2-Гідрокси-4-метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	441,4	1,36
	4-(3-Гідроксипіролідін-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	496,7	1,43
	4-(4-Гідроксипіперидин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	510,8	1,45
	3-Гідрокси-4-метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	441,4	1,39
	4-[Метил-(тетрагідропіран-4-іл)-сульфамойл]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	524,9	1,60
	4-(2-Гідрокси-1-метилетилсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	484,8	1,42

	(5-Метансульфонілпіридин-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	426,7	1,29
	4-Метансульфоніламінобензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,7	1,44
	3-Метокси-4-метилсульфамоїлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,7	1,45
	[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	468,6/470,6	1,77
	[6-(1,1-Діоксо-1 <sup>6</sup> -пергідро-1,2-тіазин-2-іл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	481,6	1,46
	[6-(2-Оксопіролідін-1-іл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	431,6	1,36
	4-Метокси-3-метилсульфамоїлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,6	1,42

	[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	468,6	1,59
	[1-(2-Етансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	482,6	1,58
	3-Фтор-4-метилсульфамойлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	458,7	1,64
	(6-Бромпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	444,5	1,66
	(6-Метансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,0	1,19
	[2-(Диметансульфоніл)-амінопіридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	519,5	1,47
	{6-[Метансульфоніл-(2-метоксіетил)-аміно]-піридин-3-ілметил}-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	515,7	1,53

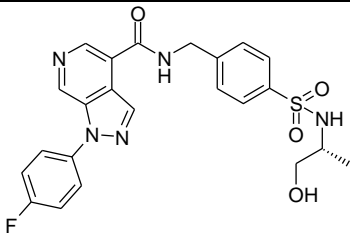
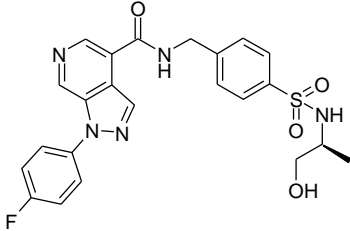
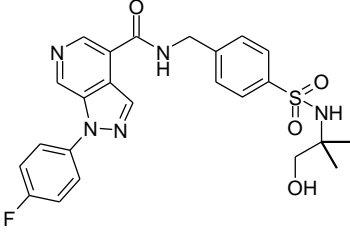
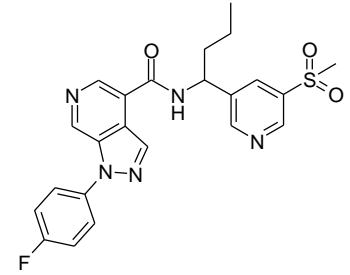
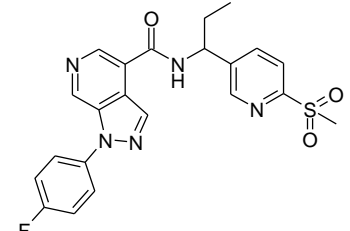
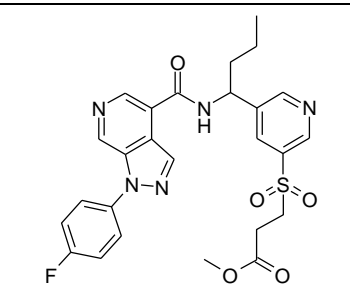
Продовження таблиці 1

	[1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	484,6	1,64
	4-(3-Гідроксипіролідін-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	512,6	1,51
	3-Метансульфонілбензиламід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	439,0	1,24
	[6-(Морфолін-4-сульфоніл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	512,5	1,70
	Метилловий ефір 3-[6-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-метил]-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти	498,6	1,42
	(2-Метансульфоніламінопіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	441,6	1,33

Продовження таблиці 1

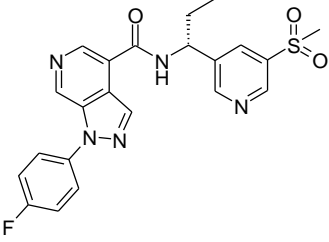
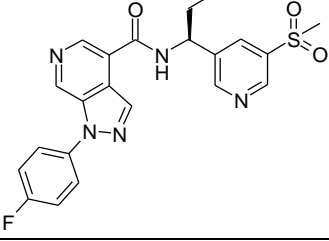
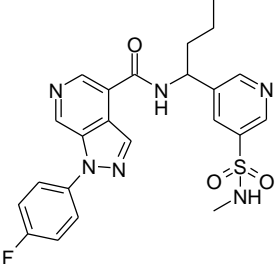
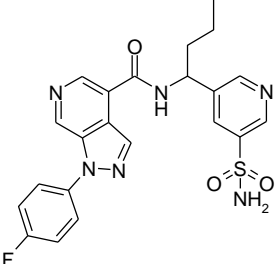
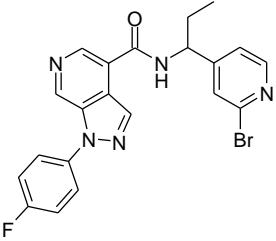
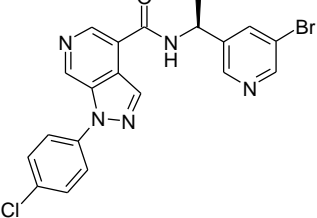
	[1-(5-Бромпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,3	1,72
	[(R)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,6/456,6	1,69
	[(S)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,6/456,6	1,61
	[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	484,7	1,97
	[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	484,8	1,64
	(6-Метилсульфамойлпіридин-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	441,5	1,34
	(6-Сульфамойлпіридин-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	427,5	1,26

Продовження таблиці 1

	4-((R)-2-Гідрокси-1-метилетилсульфоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	484,6	1,49
	4-((S)-2-Гідрокси-1-метилетилсульфоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	484,6	1,49
	4-(2-Гідрокси-1,1-диметилетилсульфоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	498,6	1,37
	[1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	468,3	1,50
	[1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	454,6	1,45
	Метилівий ефір 3-[5-(1-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіоної кислоти	540,3	1,57



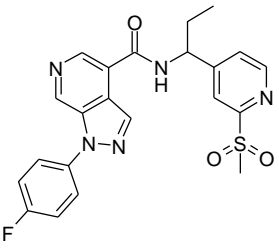
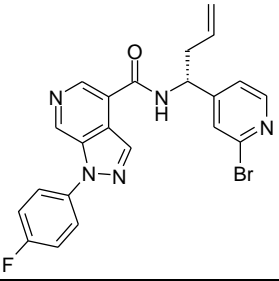
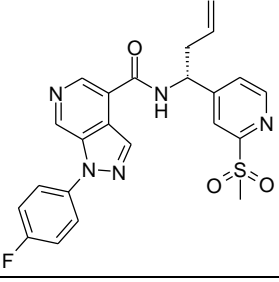
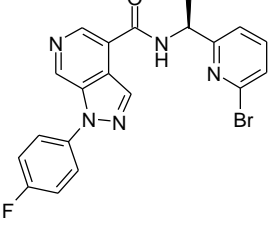
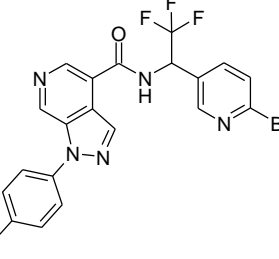
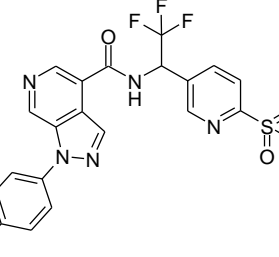
Продовження таблиці 1

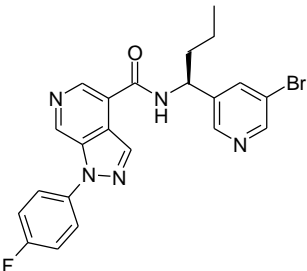
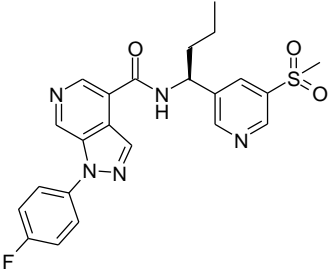
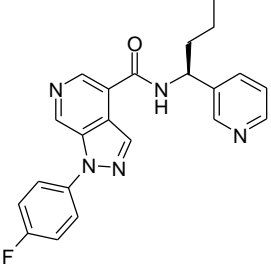
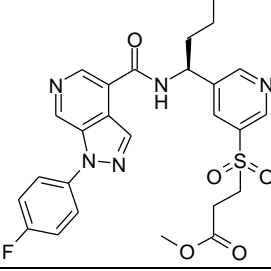
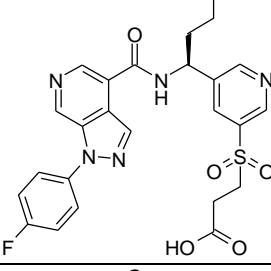
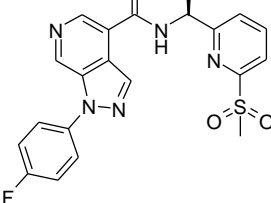
	[(R)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,6	1,41
	[(S)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,6	1,41
	[1-(5-Метилсульфамойлпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	483,3	1,50
	[1-(5-Сульфамойлпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	469,3	1,42
	[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,5/456,5	1,62
	[(S)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	456,7/458,5	1,69

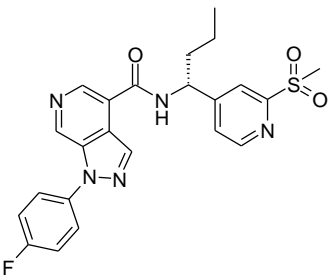
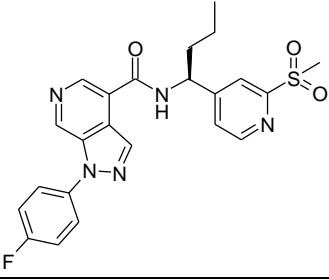
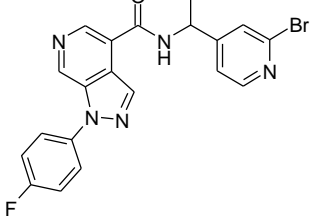
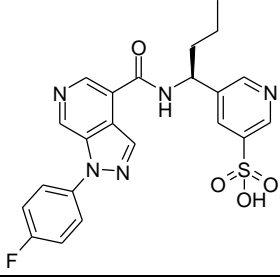
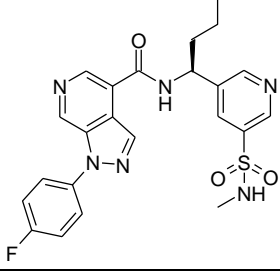
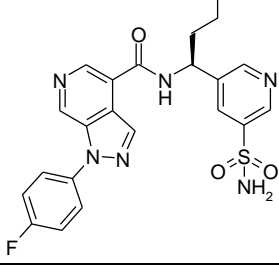
Продовження таблиці 1

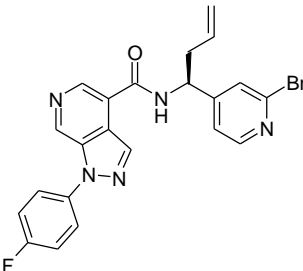
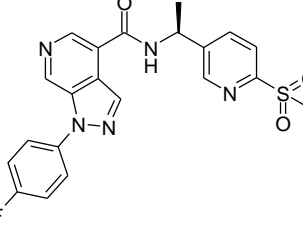
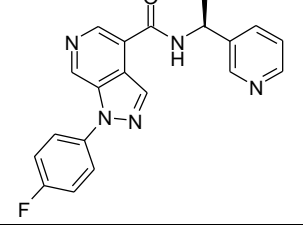
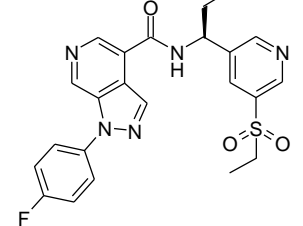
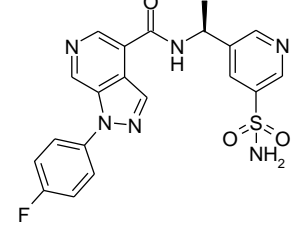
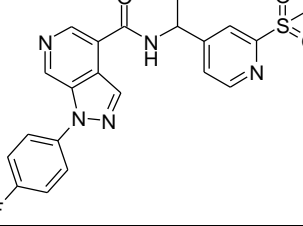
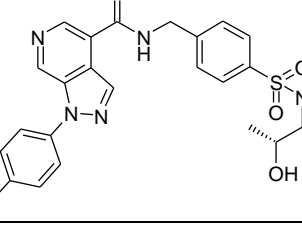
	[(S)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	471,2	1,70
	[(S)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	456,1	1,54
	[(S)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,6	1,51
	[(S)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,6/442,6	1,54
	[1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,6	1,37
	[1-(6-Бромпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	442,5/443,5	1,55
	[(S)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,3	1,33

Продовження таблиці 1

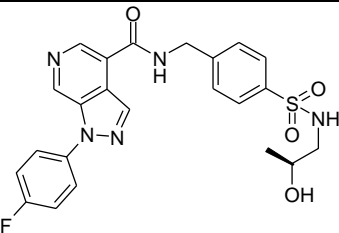
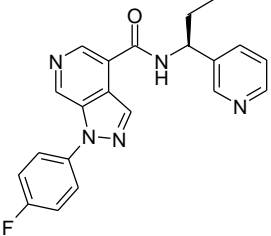
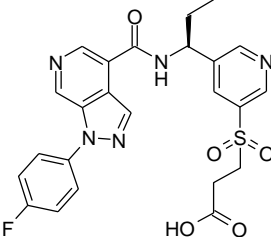
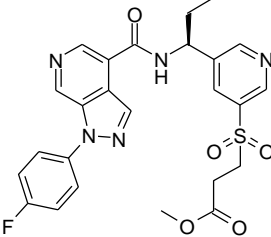
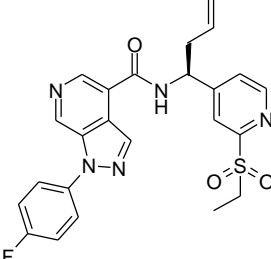
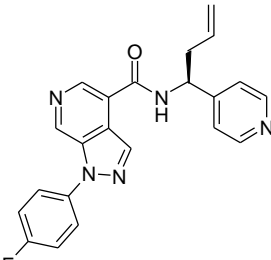
	[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,6	1,44
	[(R)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	468,5	1,66
	[(R)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	467,2	1,45
	[(S)-1-(6-Бромпіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,6/442,6	1,64
	[1-(6-Бромпіридин-3-іл)-2,2,2-трифторетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	494,5/496,5	1,73
	[2,2,2-Трифтор-1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	494,6	1,56

	[(S)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,5	1,74
	[(S)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	468,3	1,49
	((S)-1-Піридин-3-ілбутил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	390,3	1,32
	Метиловий ефір 3-[5-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти	540,3	1,57
	3-[5-((S)-1-([1-(4-Фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонова кислота	526,3	1,44
	[(S)-1-(6-Метансульфонілпіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,6	1,40

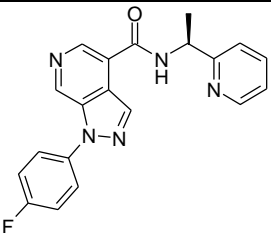
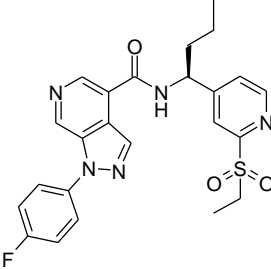
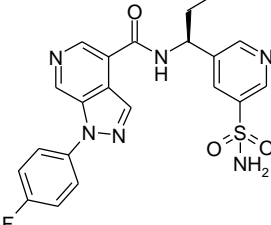
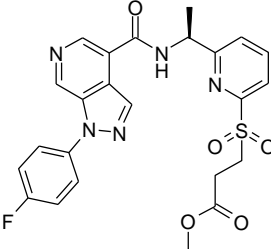
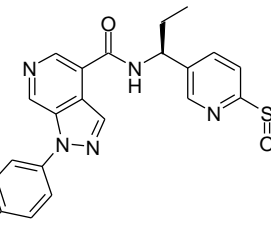
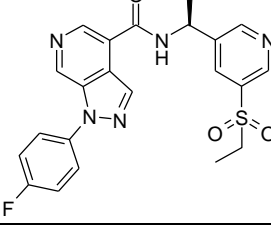
	[(R)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	468,6	1,53
	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	468,6	1,53
	[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,5/442,5	1,53
	5-((S)-1-{[1-(4-Фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-бутил)-піридин-3-сульфонова кислота	470,3	1,17
	[(S)-1-(5-Метилсульфамоїлпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	483,3	1,50
	[(S)-1-(5-Сульфоаміноїлпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	469,3	1,42

	[(S)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	466,5/468,6	1,66
	[(S)-1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,6	1,37
	((S)-1-Піридин-3-ілетил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	362,7	1,12
	[(S)-1-(5-Етансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	466,8	1,46
	[(S)-1-(5-Сульфоамілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	441,6	1,28
	[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,6	1,38
	4-((R)-2-Гідроксипропілсульфоаміл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	484,6	1,34

Продовження таблиці 1

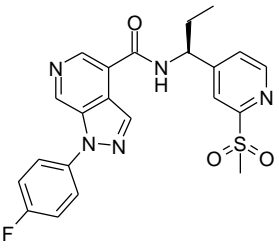
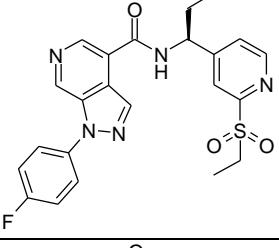
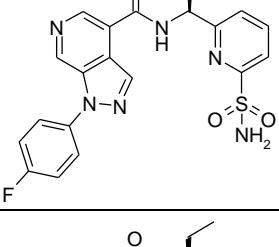
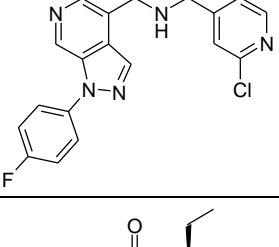
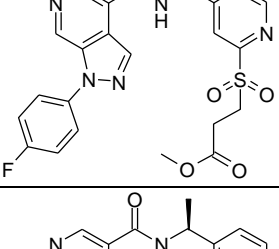
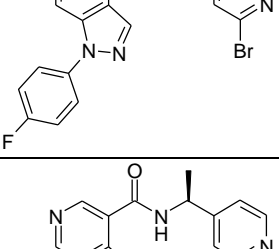
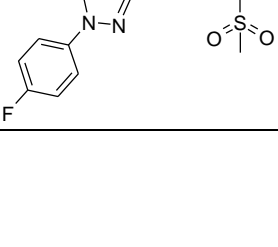
	4-((S)-2-Гідроксипропілсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	484,6	1,35
	((S)-1-Піридин-3-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	376,6	1,18
	3-[5-((S)-1-{[1-(4-Фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонова кислота	512,6	1,37
	Метилловий ефір 3-[5-((S)-1-{[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-піридин-3-сульфоніл]-пропіоної кислоти	526,6	1,48
	[(S)-1-(2-Етансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	480,6	1,53
	((S)-1-Піридин-4-іл-бут-3-еніл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	388,7	1,24

Продовження таблиці 1

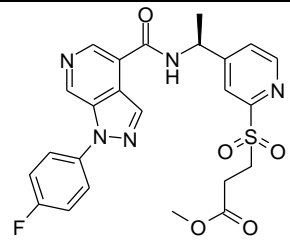
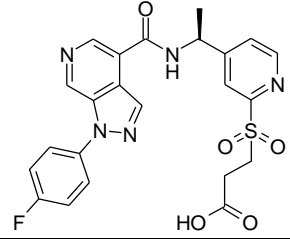
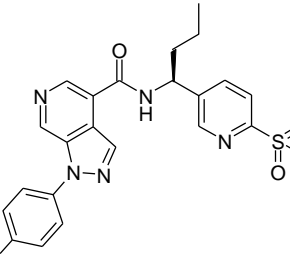
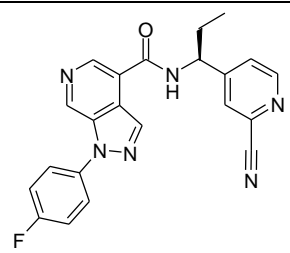
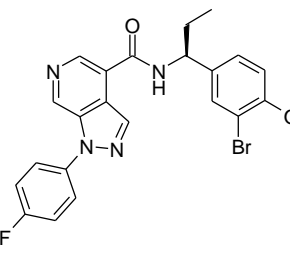
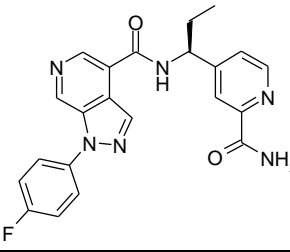
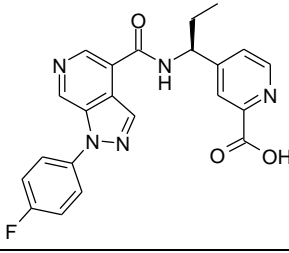
	((S)-1-Піридин-2-ілетил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	362,7	1,22
	[(S)-1-(2-Етансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	482,6	1,58
	[(S)-1-(5-Сульфоамілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	455,6	1,35
	Метиловий ефір 3-[6-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти	512,6	1,48
	[(S)-1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,6	1,44
	[(S)-1-(5-Етансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,6	1,39



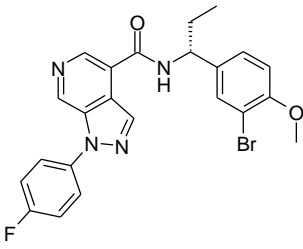
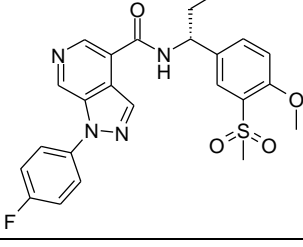
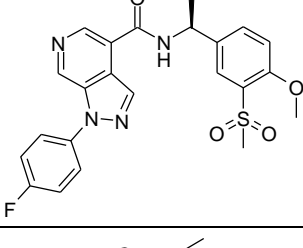
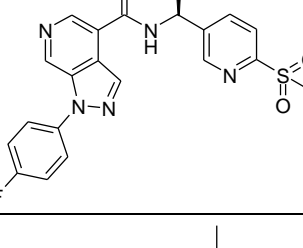
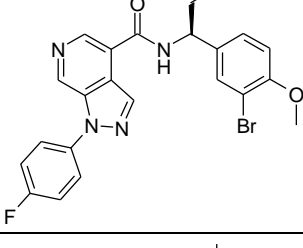
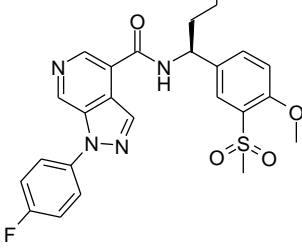
Продовження таблиці 1

	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,7	1,44
	[(S)-1-(2-Етансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	468,6	1,49
	[(S)-1-(6-Сульфоамінопіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	441,3	1,33
	[(S)-1-(2-Хлорпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	410,6	1,59
	Метилловий ефір 3-[4-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти	526,6	1,51
	[(S)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,0	1,28
	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	420,0	1,15

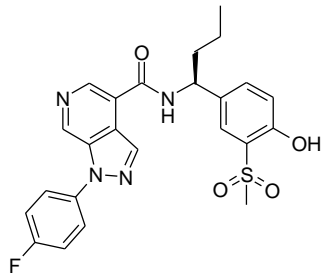
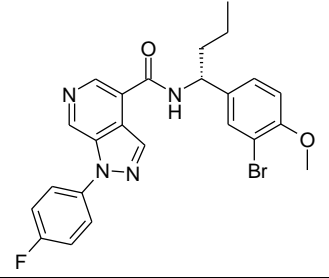
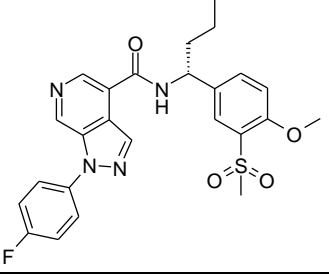
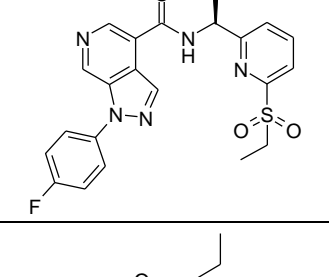
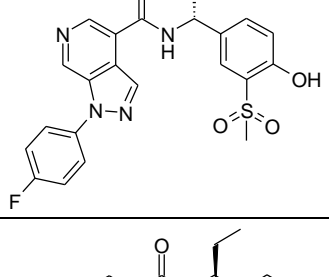
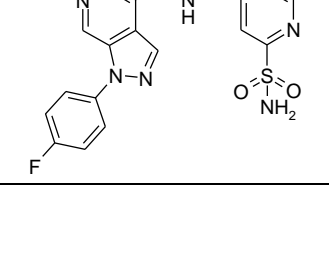
Продовження таблиці 1

	Метиловий ефір 3-[4-((S)-1-{[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти	512,3	1,43
	3-[4-((S)-1-{[1-(4-Фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонова кислота	498,3	1,30
	[(S)-1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	468,6	1,53
	[(S)-1-(2-Ціанопіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	401,6	1,51
	[(S)-1-(3-Бром-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	484,7	1,80
	[(S)-1-(2-Карбамоїлпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	419,7	1,36
	4-((S)-1-{[1-(4-Фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-піридин-2-карбонова кислота	420,6	1,18

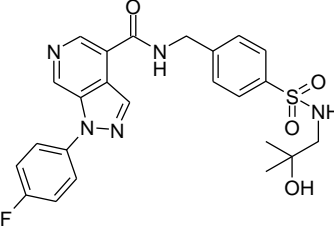
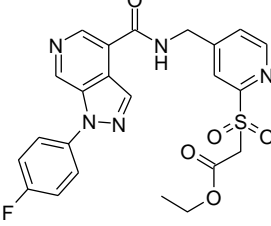
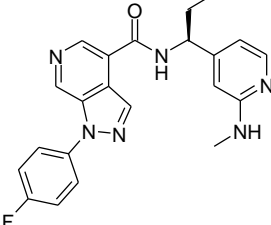
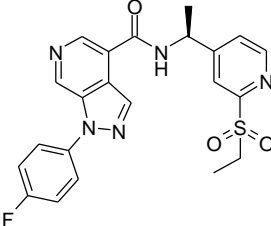
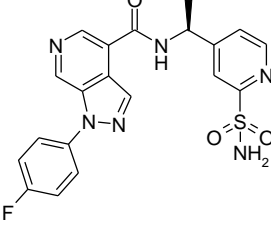
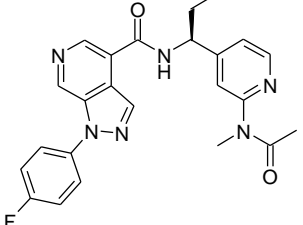
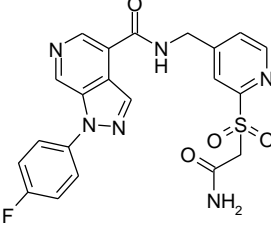
Продовження таблиці 1

	[(R)-1-(3-Бром-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	485,6/485,6	1,81
	[(R)-1-(3-Метансульфоніл-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	483,3	1,51
	[(S)-1-(3-Метансульфоніл-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	481,8	1,49
	[(S)-1-(6-Етансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	468,6	1,49
	[(S)-1-(3-Бром-4-метоксифеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	497,7	1,98
	[(S)-1-(3-Метансульфоніл-4-метоксифеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	497,3	1,62

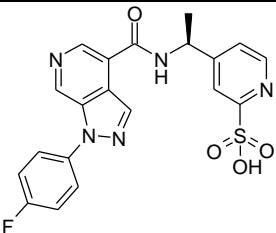
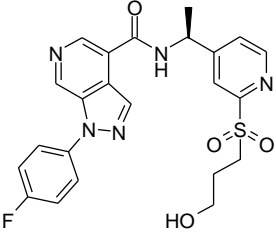
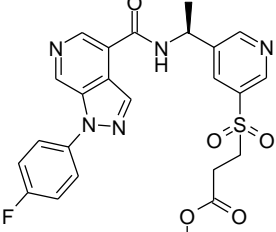
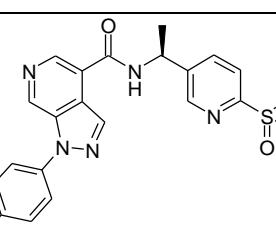
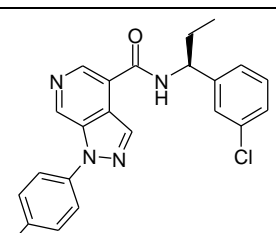
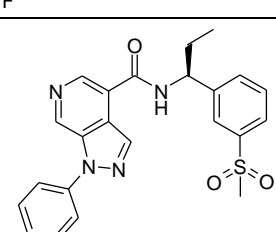
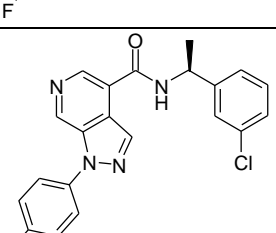
Продовження таблиці 1

	[(S)-1-(4-Гідрокси-3-метансульфонілфеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	493,6	1,53
	[(R)-1-(3-Бром-4-метоксифеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	497,8/499,6	1,97
	[(R)-1-(3-Метансульфоніл-4-метоксифеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	496,8	1,61
	[(S)-1-(6-Етансульфонілпіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,6	1,46
	[(R)-1-(4-Гідрокси-3-метансульфонілфеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	483,7	1,52
	[(S)-1-(2-Сульфамойлпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	455,3	1,34

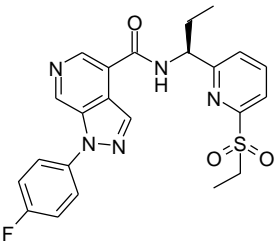
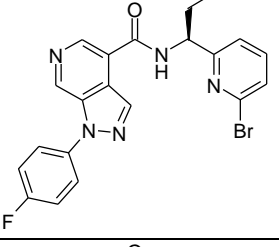
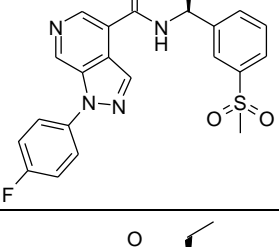
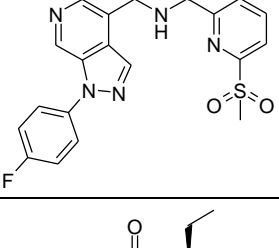
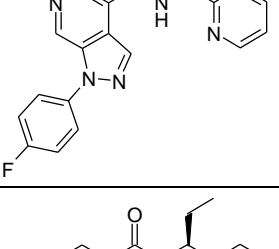
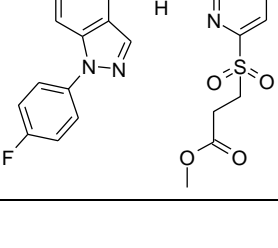
Продовження таблиці 1

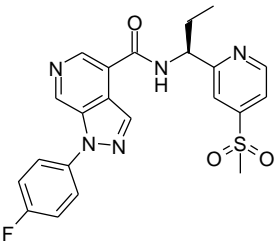
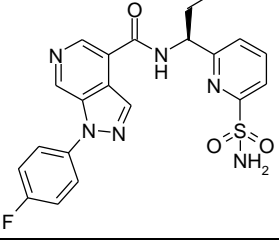
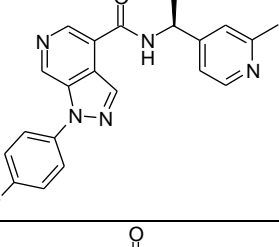
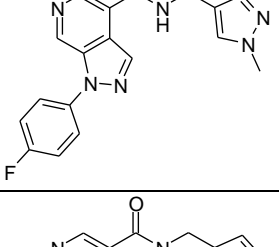
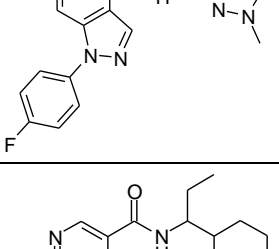
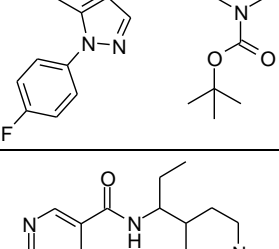
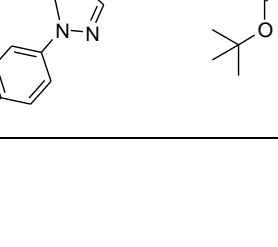
	4-(2-Гідрокси-2-метилпропілсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	498,7	1,37
	Етиловий ефір [4-({[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-метил)-піридин-2-сульфоніл]-оцтової кислоти	498,6	1,48
	[(S)-1-(2-Метиламінопіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	405,4	1,18
	[(S)-1-(2-Етансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	454,3	1,40
	[(S)-1-(2-Сульфамойлпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	441,3	1,27
	{(S)-1-[2-(Ацетилметиламіно)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	447,8	1,36
	(2-Карбамойлметансульфонілпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	469,6	1,23

Продовження таблиці 1

	4-((S)-1-([1-(4-Фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-етил)-піридин-2-сульфонова кислота	442,3	1,06
	{(S)-1-[2-(3-Гідроксипропан-1-сульфоніл)-піридин-4-іл]-етил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	484,4	1,28
	Метиловий ефір 3-[5-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-етил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти	512,6	1,40
	[(S)-1-(6-Етансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	454,6	1,40
	[(S)-1-(3-Хлорфеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	409,7	1,82
	[(S)-1-(3-Метансульфонілфеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	453,7	1,52
	[(S)-1-(3-Хлорфеніл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	395,7	1,75

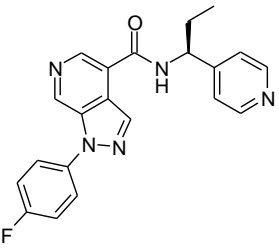
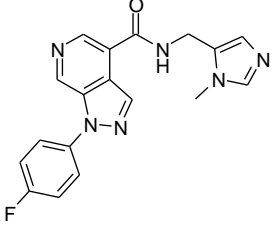
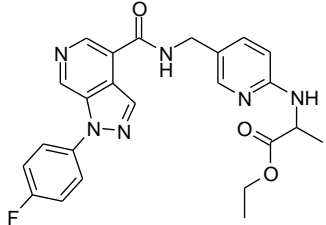
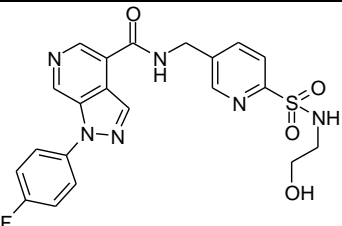
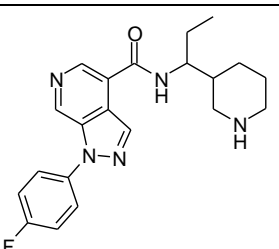
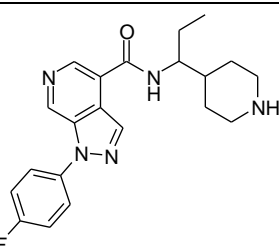
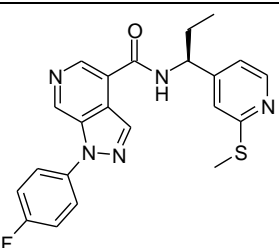
Продовження таблиці 1

	[(S)-1-(6-Етансульфонілпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	468,7	1,53
	[(S)-1-(6-Бромпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	454,6/456,6	1,72
	[(S)-1-(3-Метансульфонілфеніл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	439,7	1,46
	[(S)-1-(6-Метансульфонілпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	454,7	1,48
	((S)-1-Піридин-2-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	376,7	1,34
	Метиловий ефір 3-[6-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-піридин-2-сульфоніл]-пропіоної кислоти	526,7	1,55

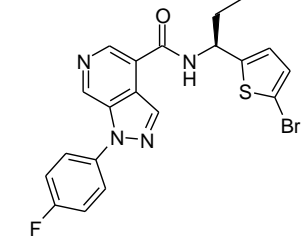
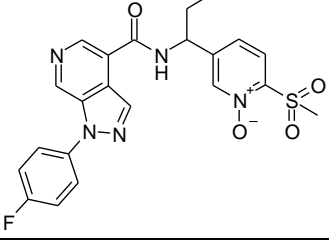
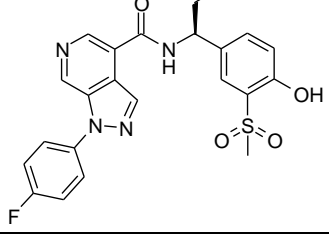
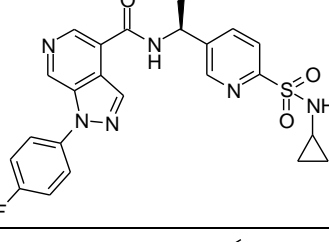
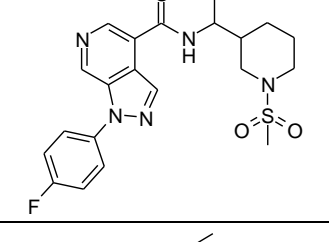
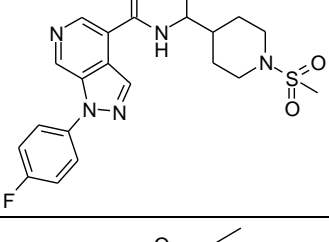
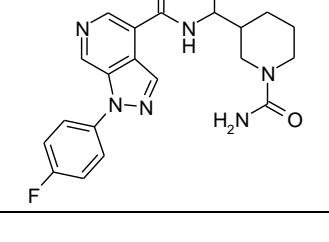
	[(S)-1-(4-Метансульфонілпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	454,6	1,45
	[(S)-1-(6-Сульфамойлпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	455,7	1,40
	[(S)-1-(2-Метилпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	390,7	1,27
	(1-Метил-1Н-піразол-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	351,7	1,25
	(1-Метил-1Н-піразол-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	351,7	1,28
	трет-Бутиловий ефір 3-(1-((4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-піперидин-1-карбоної кислоти	482,5	1,78
	трет-Бутиловий ефір 4-(1-((4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-піперидин-1-карбоної кислоти	482,5	1,76

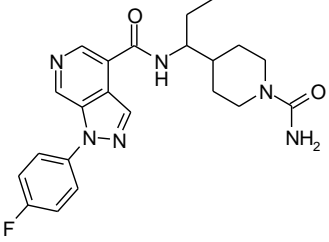
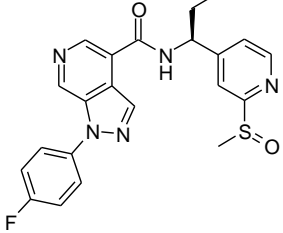
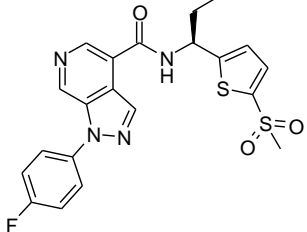
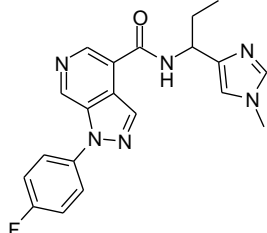
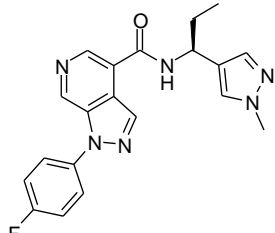
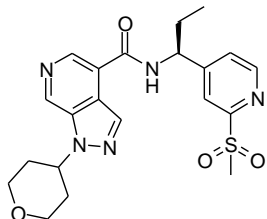
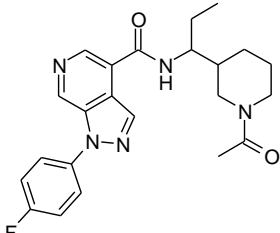


Продовження таблиці 1

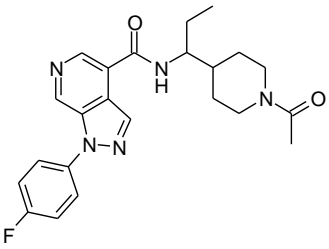
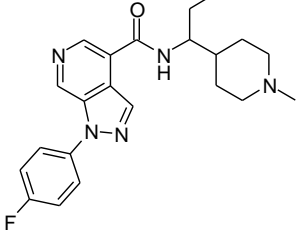
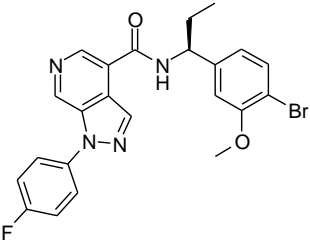
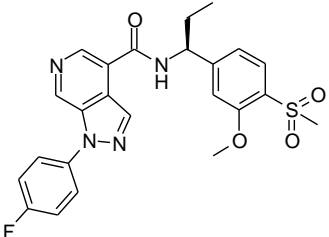
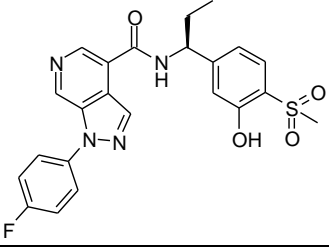
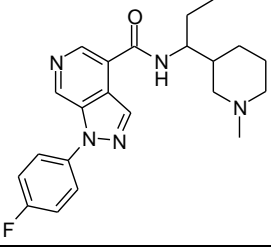
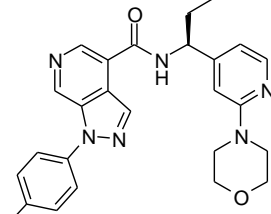
	((S)-1-Піридин-4-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	376,7	1,15
	(3-Метил-3Н-імідазол-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	351,7	1,12
	Етиловий ефір 2-[5-({[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-метил)-піридин-2-іламіно]-пропіонової кислоти	463,6	1,34
	[6-(2-Гідроксіетилсульфамоїл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	471,5	1,23
	(1-Піперидин-3-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	382,4	1,11
	(1-Піперидин-4-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	382,7	1,11
	[(S)-1-(2-Метилсульфанілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	422,4	1,56

Продовження таблиці 1

	[(S)-1-(5-Бромтіофен-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	459,6/461,6	1,86
	[1-(6-Метансульфоніл-1-оксипіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,7	1,34
	[(S)-1-(4-Гідрокси-3-метансульфонілфеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	469,7	1,44
	[(S)-1-(6-Циклопропілсульфамойлпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	495,7	1,50
	[1-(1-Метансульфонілпіперидин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	460,4	1,48
	[1-(1-Метансульфонілпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	460,4	1,44
	[1-(1-Карбамойлпіперидин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	425,4	1,29

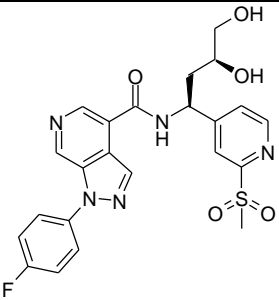
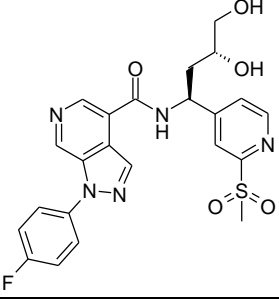
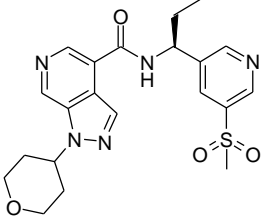
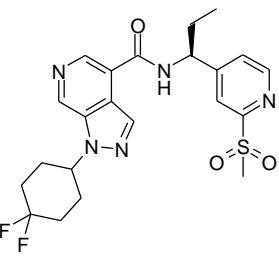
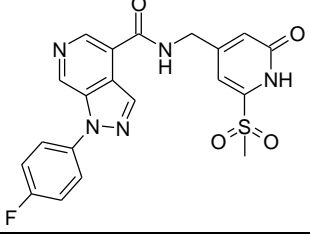
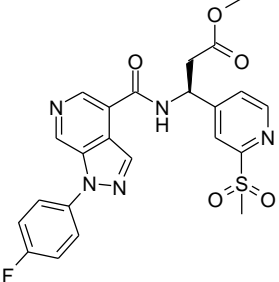
	[1-(1-Карбамоїлпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	425,8	1,45
	1-(4-Фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти [(S)-1-(2-метансульфінілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід	438,9	1,52
	[(S)-1-(5-Метансульфонілтіофен-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	459,7	1,54
	[1-(1-Метил-1H-імідазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	379,7	1,18
	[(S)-1-(1-Метил-1H-піразол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	379,7	1,38
	1-(Тетрагідропіран-4-іл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід	444,8	1,16
	[1-(1-Ацетилпіперидин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	425,7	1,35

Продовження таблиці 1

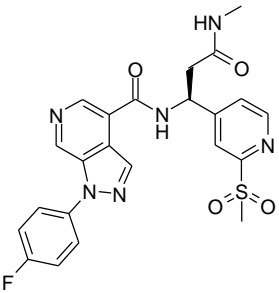
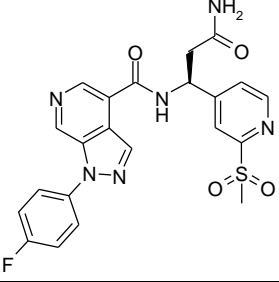
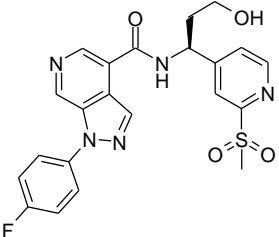
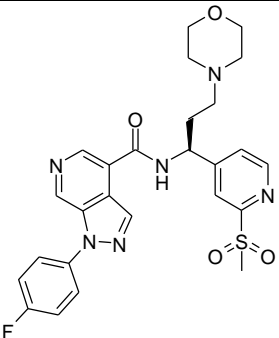
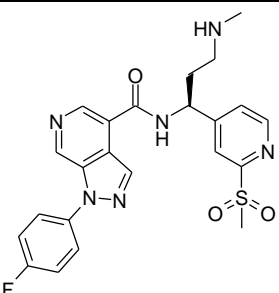
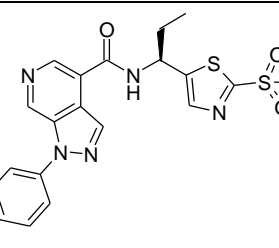
	[1-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	425,7	1,33
	[1-(1-Метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	396,4	1,00
	[(S)-1-(4-Бром-3-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	483,5/485,7	1,83
	[(S)-1-(4-Метансульфоніл-3-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	483,7	1,57
	[(S)-1-(3-Гідрокси-4-метансульфонілфеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	469,7	1,44
	[1-(1-Метилпіперидин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	396,4	1,10
	[(S)-1-(2-Морфолін-4-ілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	461,8	1,28

Продовження таблиці 1

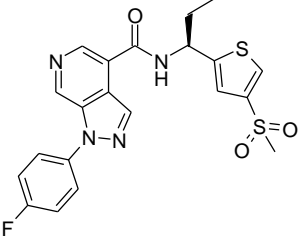
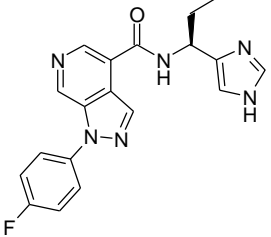
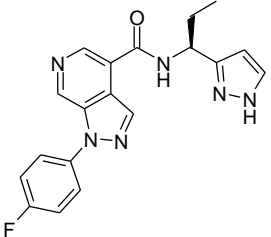
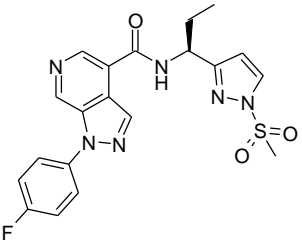
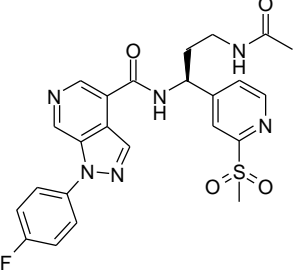
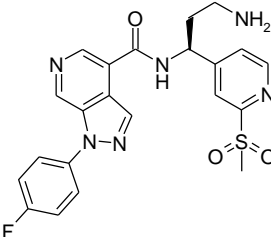
	{(S)-1-[2-(1H-Тетразол-5-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	444,8	1,38
	((S)-1-Тіофен-2-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	381,6	1,68
	((S)-1-Тіофен-3-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	381,7	1,69
	((R)-1-Тіофен-3-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	381,6	1,67
	(2-Метансульфоніл-1-окіпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	442,6	1,34
	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	466,8	1,49
	(2-Метансульфоніл-6-метокіпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	456,6	1,46

	[(1S, 3S)-3,4-Дигідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	500,8	1,20
	[(1S, 3R)-3,4-Дигідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	500,8	1,19
	1-(Тетрагідропіран-4-іл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід	444,8	1,14
	1-(4,4-Дифторциклогексил)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід	478,8	1,43
	(6-Метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	442,7	1,28
	Метиловий ефір (S)-3-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-3-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіонової кислоти	498,7	1,39

Продовження таблиці 1

	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-2-метилкарбамоїлетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	497,7	1,24
	[(S)-2-Карбамоїл-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	483,7	1,21
	[(S)-3-Гідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,7	1,25
	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-3-морфолін-4-ілпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	539,8	1,20
	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-3-метиламінопропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	483,8	1,18
	[(S)-1-(2-Метансульфонілтіазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	460,6	1,50

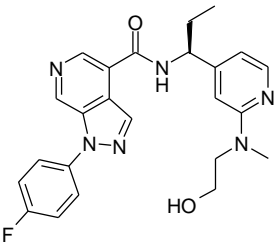
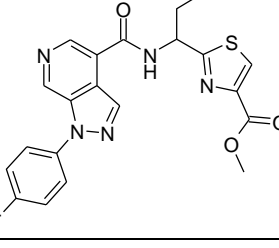
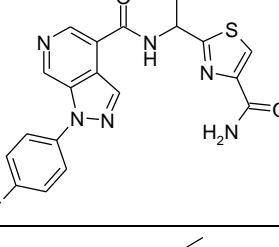
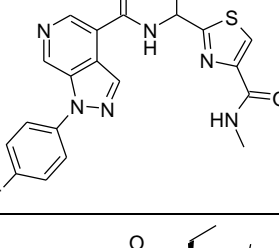
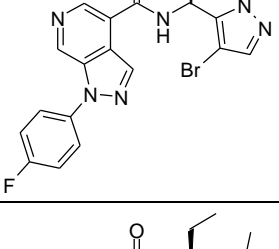
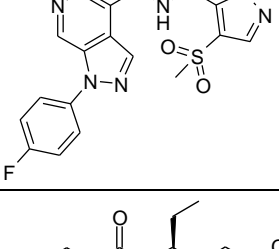
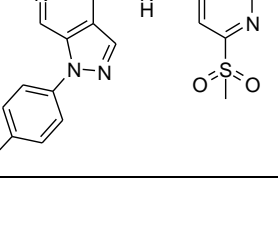
Продовження таблиці 1

	[(S)-1-(4-Метансульфонілтіофен-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	459,6	1,49
	[(S)-1-(1H-Імідазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	365,7	1,11
	[(S)-1-(1H-Піразол-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	365,7	1,35
	[(S)-1-(1-Метансульфоніл-1H-піразол-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	443,7	1,54
	[(S)-3-Ацетиламіно-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	511,7	1,22
	[(S)-3-Аміно-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	469,8	1,14

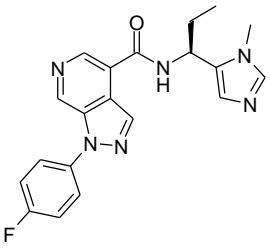
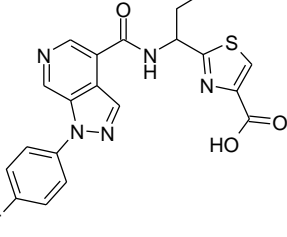
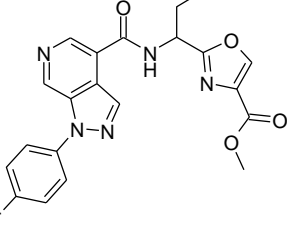
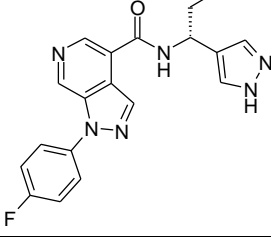
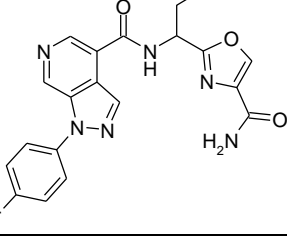
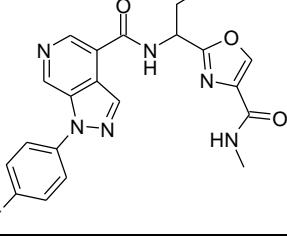
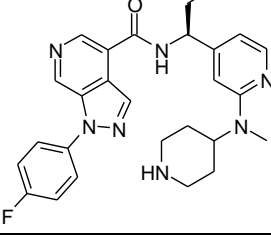


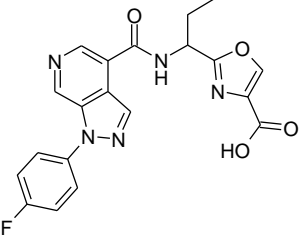
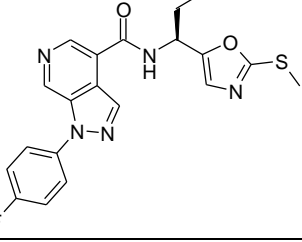
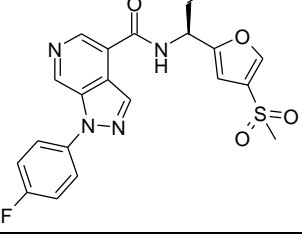
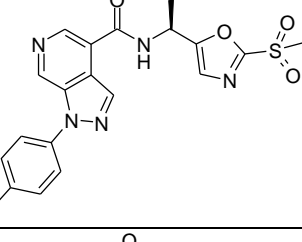
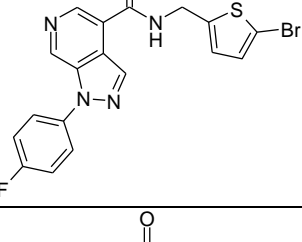
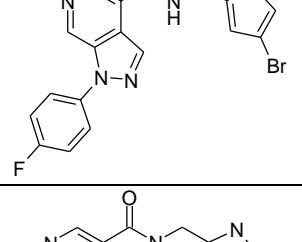
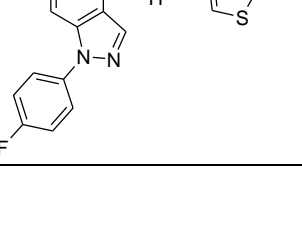
Продовження таблиці 1

	Етиловий ефір [3-((S)-1-{[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-піразол-1-іл]-оцтової кислоти	452,1	1,84
	[(S)-1-(5-Метансульфонілфуран-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	443,7	1,50
	{(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-3-[(2-метоксіетил)-метиламіно]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	541,8	1,19
	1-Циклогексил-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід	442,8	1,46
	[(S)-1-(1H-Імідазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	365,7	1,11
	[(S)-1-(1-Метансульфоніл-1H-імідазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	443,7	1,42

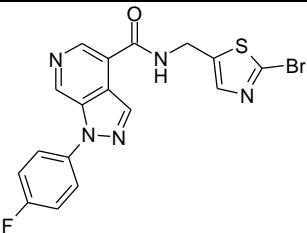
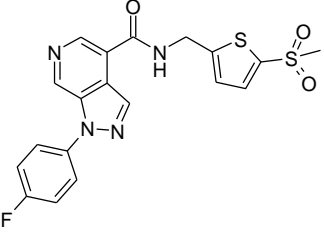
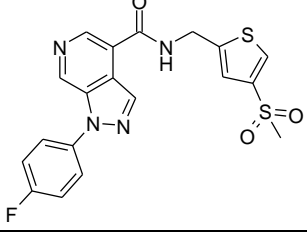
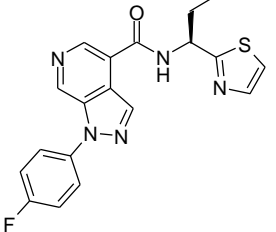
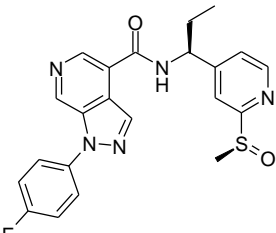
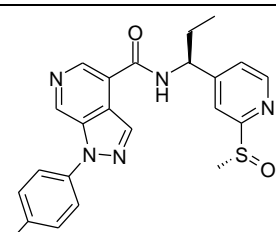
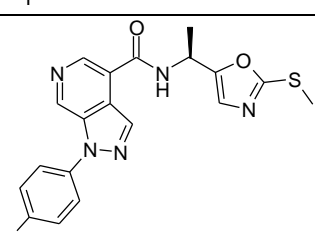
	((S)-1-((2-((2-Гідроксіетил)-метиламіно)-піридин-4-іл)-пропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	449,8	1,20
	Метильовий ефір 2-(1-((1-(4-Фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл)-аміно)-пропіл)-тіазол-4-карбонової кислоти	440,7	1,54
	[(S)-1-(4-Карбамоїлтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	425,7	1,37
	[(S)-1-(4-Метилкарбамоїлтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	439,7	1,43
	[(S)-1-(4-Бром-2-метил-2H-піразол-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	457,3/459,6	1,59
	[(S)-1-(4-Метансульфоніл-2-метил-2H-піразол-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	455,9	1,47
	[(S)-1-(2-Хлор-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	488,7	1,63

Продовження таблиці 1

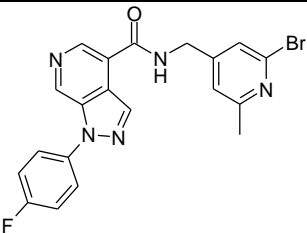
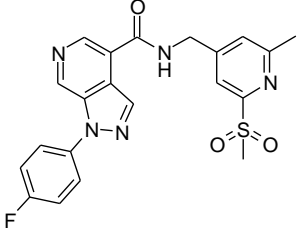
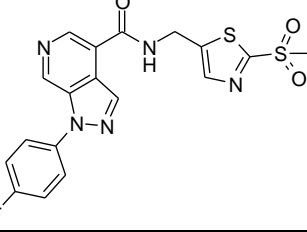
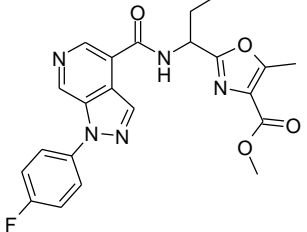
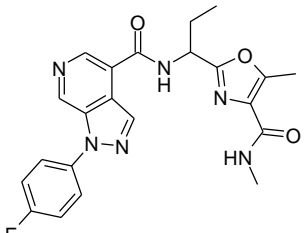
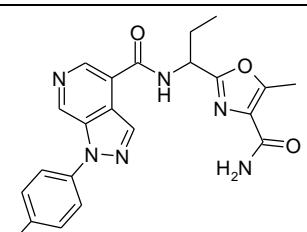
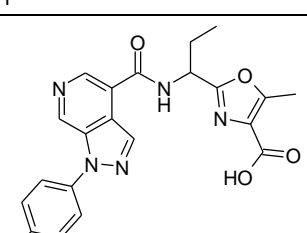
	[(S)-1-(3-Метил-3Н-імідазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	379,8	1,15
	2-(1-{[1-(4-Фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-тіазол-4-карбонова кислота	426,6	1,36
	Метиловий ефір 2-((S)-1-{[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-оксазол-4-карбонової кислоти	424,7	1,50
	[(R)-1-(1Н-Піразол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	365,8	1,32
	[1-(4-Карбамоїлоксазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	409,7	1,32
	[1-(4-Метилкарбамоїлоксазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	423,7	1,37
	{{(S)-1-[2-(Метилпіперидин-4-іламіно)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	488,7	1,05

	2-(1-((1-(4-Фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл)-аміно)-пропіл)-оксазол-4-карбонова кислота	410,7	1,35
	[(S)-1-(2-Метилсульфанілоксазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	412,7	1,59
	[(S)-1-(4-Метансульфонілфуран-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	443,7	1,51
	[(S)-1-(2-Метансульфонілоксазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	444,6	1,51
	(5-Бромтіофен-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	431,5/433,5	1,74
	(4-Бромтіофен-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	431,5/433,5	1,71
	(2-Бромтіазол-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	432,5/434,5	1,55

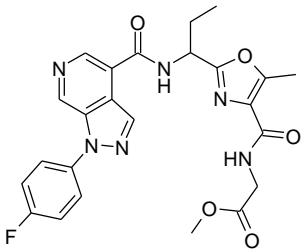
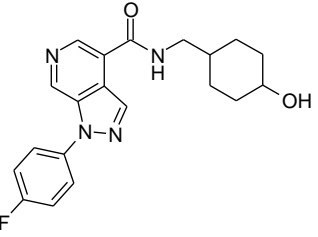
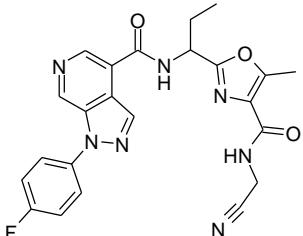
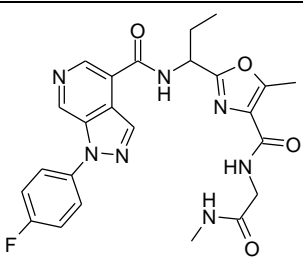
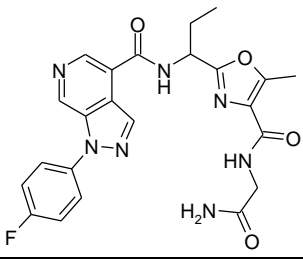
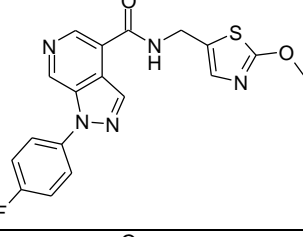
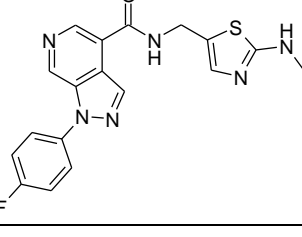
Продовження таблиці 1

	(2-Бромтіазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	432,5/434,5	1,56
	(5-Метансульфонілтіофен-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	431,6	1,44
	(4-Метансульфонілтіофен-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	431,6	1,41
	((S)-1-Тіазол-2-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	382,6	1,50
	{{(S)-1-[2-((S)-Метансульфініл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	438,3	1,40
	{{(S)-1-[2-((R)-Метансульфініл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	438,4	1,41
	[(S)-1-(2-Метилсульфанілоксазол-5-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	398,6	1,50

	[(S)-1-(2-Метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	484,6	1,60
	[(S)-1-(2-Метансульфонілоксазол-5-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	430,6	1,43
	(2-Метансульфонілтіазол-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	432,6	1,39
	[(S)-1-(6-Метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,7	1,41
	(4-Карбамоїлциклогексилметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	396,3	1,32
	(4-Диметилкарбамоїлциклогексилметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	424,4	1,42
	{1-[4-(Ціанометилкарбамоїл)-оксазол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	448,7	1,43

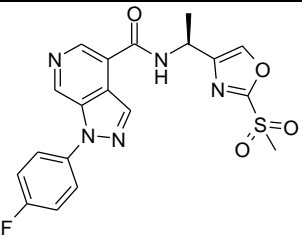
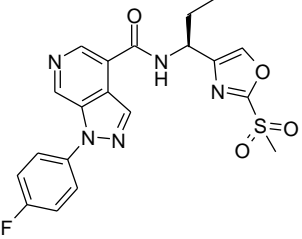
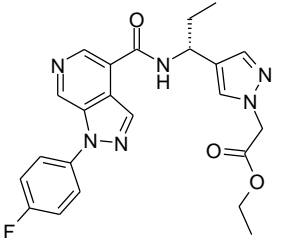
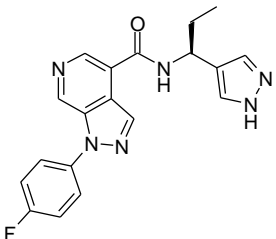
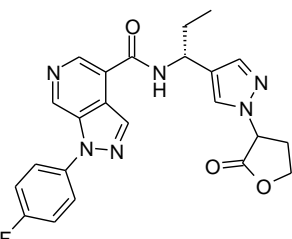
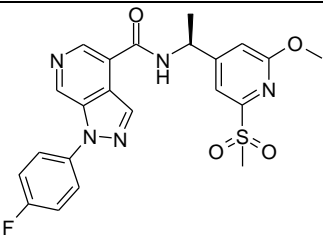
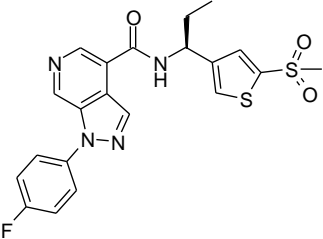
	(2-Бром-6-метилпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4- с]піридин-4-карбонової кислоти	440,6/442,6	1,55
	(2-Метансульфоніл-6-метилпіридин-4- ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н- піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,7	1,40
	(2-Метансульфонілтіазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4- с]піридин-4-карбонової кислоти	432,5	1,40
	Метиловий ефір 2-(1-{[1-(4-фторфеніл)- 1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]- аміно}-пропіл)-5-метилоксазол-4- карбонової кислоти	438,7	1,56
	[1-(5-Метил-4-метилкарбамоїлоксазол-2- іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н- піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	437,6	1,58
	[1-(4-Карбамоїл-5-метилоксазол-2-іл)- пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н- піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	423,8	1,51
	2-(1-{[1-(4-Фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4- с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-5- метилоксазол-4-карбонова кислота	424,7	1,41

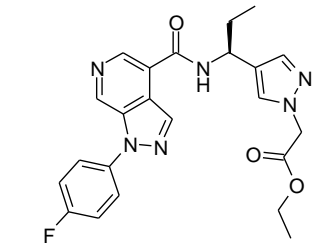
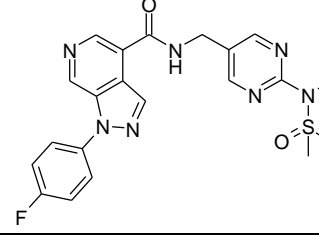
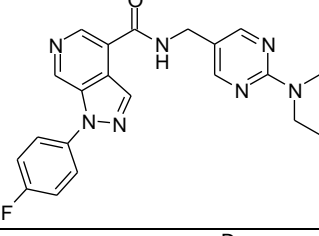
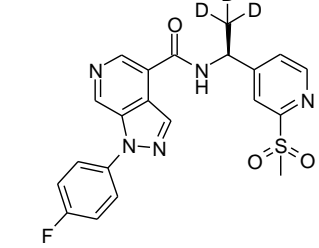
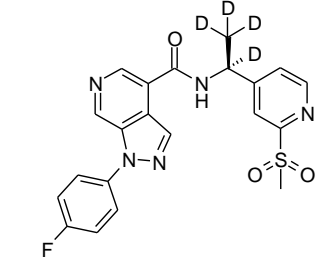
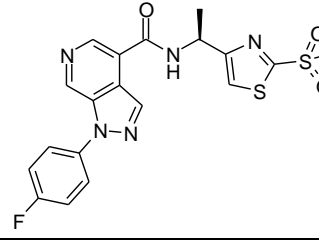
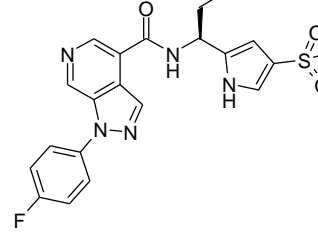
Продовження таблиці 1

	Метилловий ефір {[2-(1-{[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-5-метилоксазол-4-карбоніл]-аміно}-оцтової кислоти	495,7	1,53
	(4-Гідроксициклогексилметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	369,6	1,27
	{1-[4-(Ціанометилкарбамоїл)-5-метилоксазол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	462,7	1,49
	{1-[5-Метил-4-(метилкарбамоїлметилкарбамоїл)-оксазол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	494,7	1,33
	{1-[4-(Карбамоїлметилкарбамоїл)-5-метилоксазол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	480,7	1,61
	(2-Метокситіазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	384,7	1,73
	(2-Метиламініотіазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	383,6	1,22

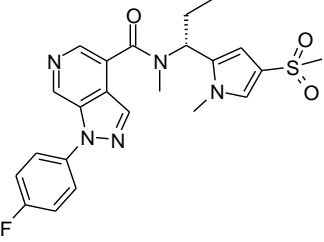
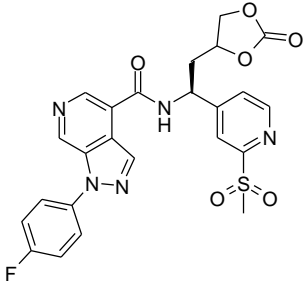
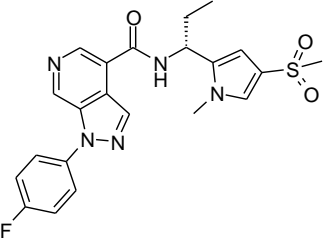
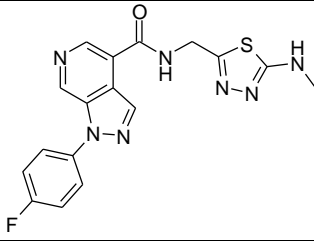
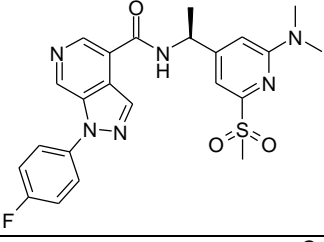
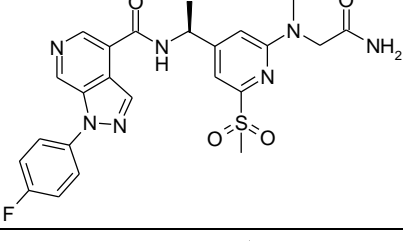
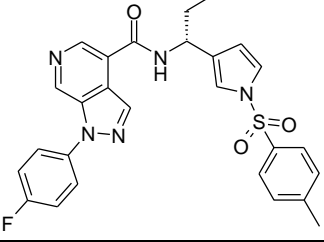


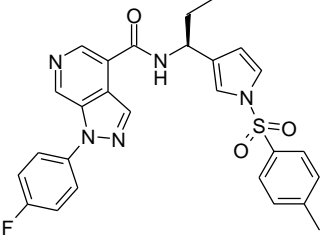
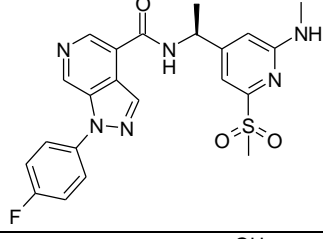
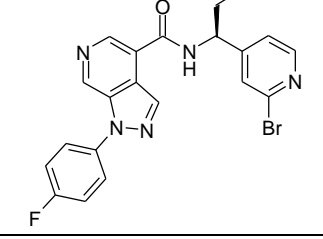
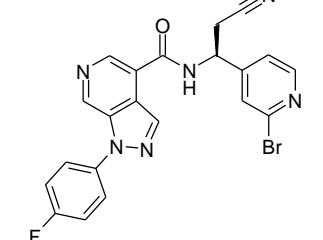
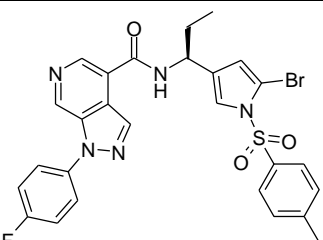
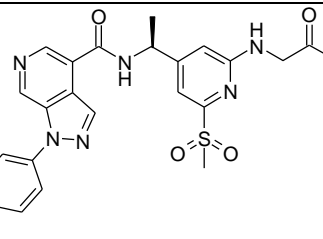
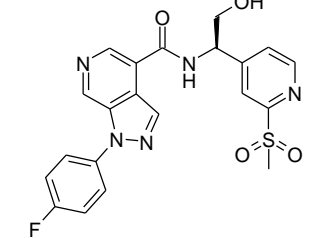
Продовження таблиці 1

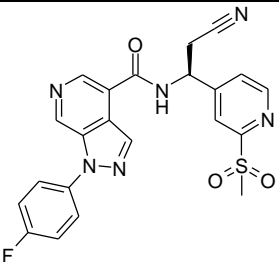
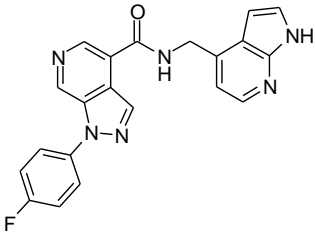
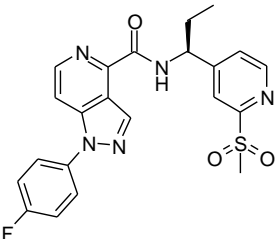
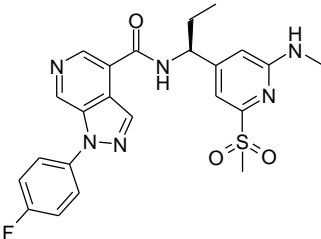
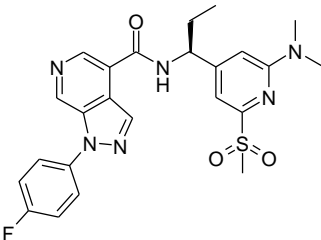
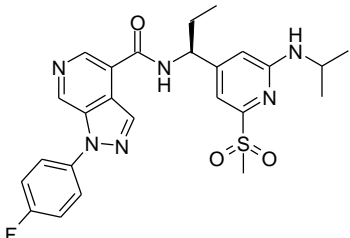
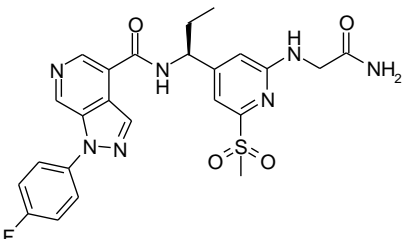
	[(S)-1-(2-Метансульфонілоксазол-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	430,6	1,44
	[(S)-1-(2-Метансульфонілоксазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	444,6	1,79
	Етиловий ефір [4-((R)-1-{[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-піразол-1-іл]-оцтової кислоти	451,8	1,56
	[(S)-1-(1H-Піразол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	365,4	1,34
	{(R)-1-[1-(2-Оксотетрагідрофуран-3-іл)-1H-піразол-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	449,7	1,43
	[(S)-1-(2-Метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	470,6	1,53
	[(S)-1-(5-Метансульфонілтіофен-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	459,6	1,55

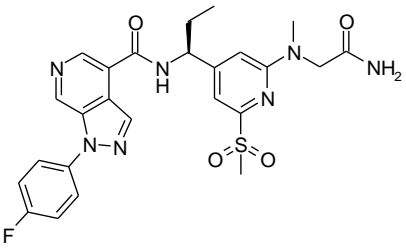
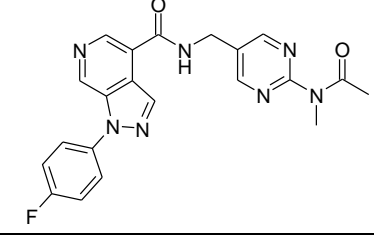
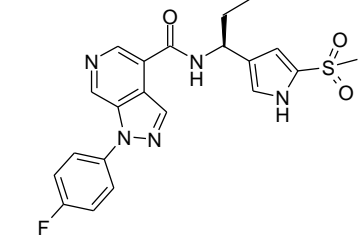
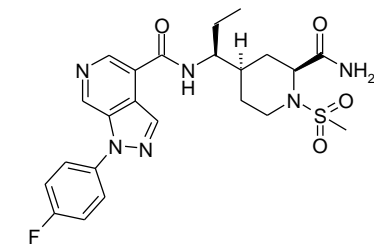
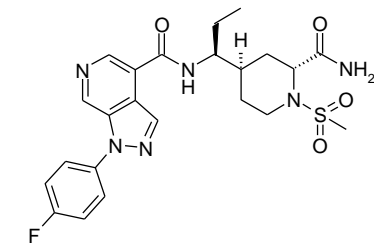
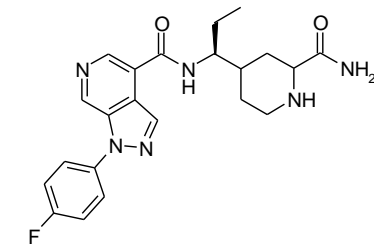
	Етиловий ефір [4-((S)-1-{[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-піразол-1-іл]-оцтової кислоти	451,8	1,56
	[2-(Метансульфонілметиламіно)-піримідин-5-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	456,3	1,39
	(2-Морфолін-4-ілпіримідин-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	434,7	1,41
	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-2,2,2-D3]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	443,7	1,39
	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-1,2,2,2-D4]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	444,7	1,38
	[(S)-1-(2-Метансульфонілтіазол-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	446,5	2,20
	[(S)-1-(4-Метансульфоніл-1H-пірол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	442,4	1,37

Продовження таблиці 1

	[(R)-1-(4-Метансульфоніл-1-метил-1H-пірол-2-іл)-пропіл]-метиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	470,2	1,47
	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-2-(2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	526,6	1,39
	[(R)-1-(4-Метансульфоніл-1-метил-1H-пірол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	456,7	1,46
	(5-Метиламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	384,7	1,25
	[(S)-1-(2-Диметиламіно-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	483,7	1,56
	{(S)-1-[2-(Карбамоїлметилметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-етил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	526,7	1,32
	{(R)-1-[1-(Толуол-4-сульфоніл)-1H-пірол-3-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	518,7	1,95

	{(S)-1-[1-(Толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	518,7	1,74
	[(S)-1-(2-Метансульфоніл-6-метиламінопіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	469,6	1,46
	[(R)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-2-гідроксіетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	456,5/458,5	1,35
	[(S)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-2-ціаноетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	465,6/467,6	1,52
	{(S)-1-[5-Бром-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	596,6/598,4	1,98
	{(S)-1-[2-(Карбамоїлметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-етил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	510,9	1,26
	[(R)-2-Гідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	456,6	1,26

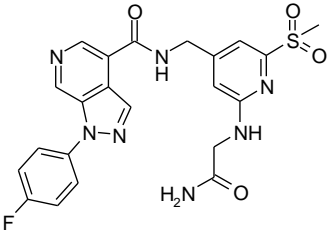
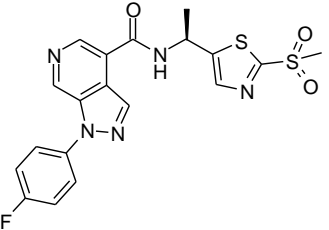
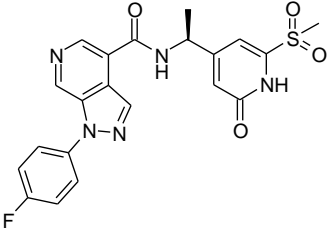
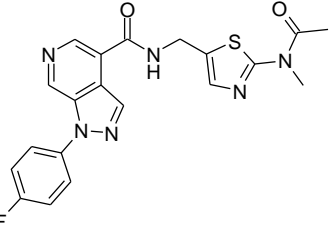
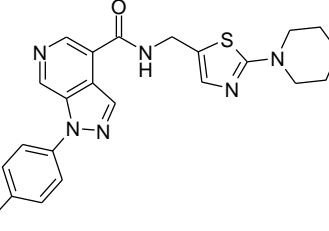
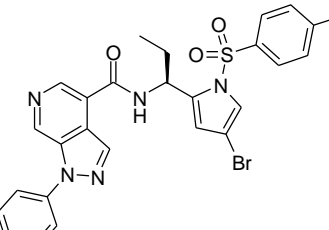
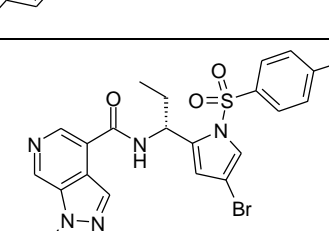
	[(S)-2-Ціано-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	465,6	1,39
	(1H-Піроло[2,3-б]піридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	387,7	1,24
	[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбоної кислоти	454,7	1,64
	[(S)-1-(2-Метансульфоніл-6-метиламінопіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	483,7	1,51
	[(S)-1-(2-Диметиламіно-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	497,7	1,56
	[(S)-1-(2-Ізопропіламіно-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	511,7	1,59
	{(S)-1-[2-(Карбамоїлметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	526,7	1,32

	{(S)-1-[2-(Карбамоїлметилметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	540,6	1,35
	[2-(Ацетилметиламіно)-піримідин-5-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	420,7	1,33
	[(S)-1-(5-Метансульфоніл-1Н-пірол-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	440,9	1,43
	[(S)-1-((2S, 4R)-2-Карбамоїл-1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	503,6	1,33
	[(S)-1-((2R, 4R)-2-Карбамоїл-1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	503,6	1,30
	[(S)-1-(2-Карбамоїлпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	425,5	1,13

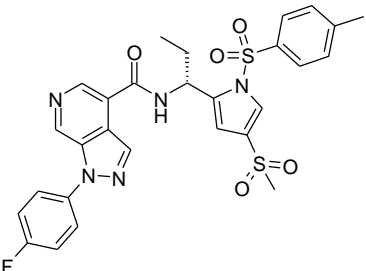
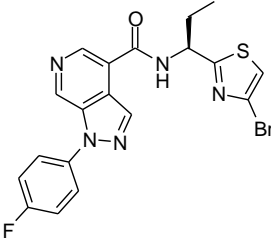
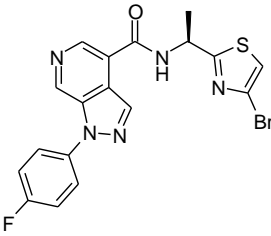
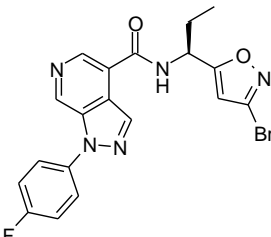
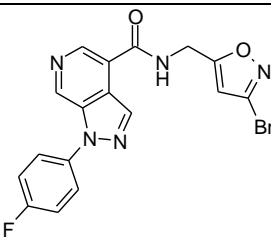
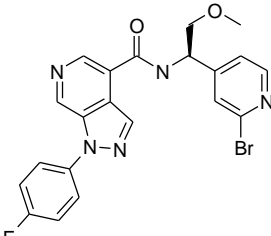
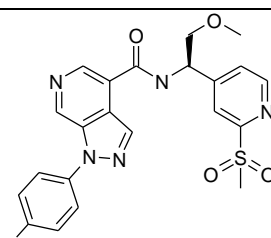
Продовження таблиці 1

	[(S)-1-(2-Гідроксиметилпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	406,6	1,15
	(2-Морфолін-4-ілпіримідин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	434,8	1,42
	[(S)-1-(2-Метансульфонілтіазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	460,7	1,52
	(1-Метансульфоніл-1H-піроло[2,3-б]піридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	465,6	1,49
	[2-(Метансульфонілметиламіно)-піримідин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	456,7	1,42
	{1-[2-(Метансульфонілметиламіно)-піримідин-5-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	484,6	1,52
	[2-(Карбамоїлметилметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	512,7	1,28

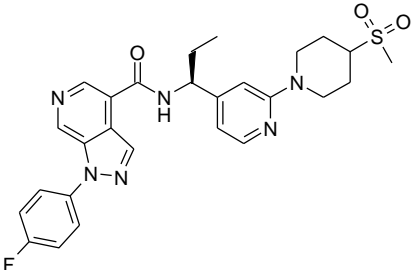
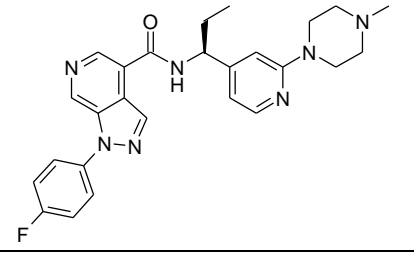
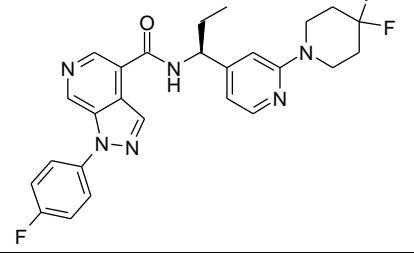
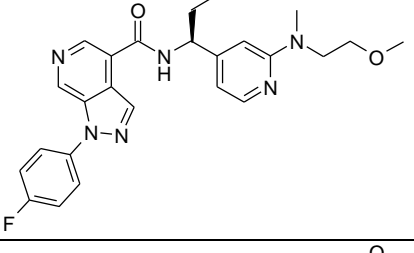
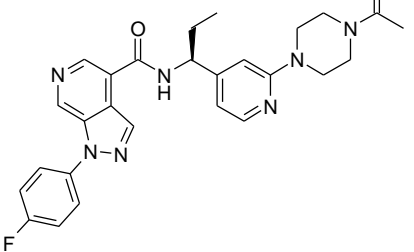
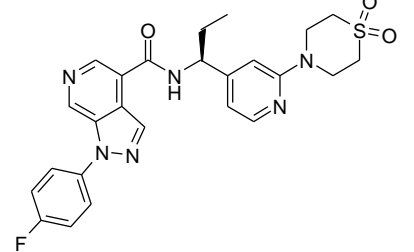
Продовження таблиці 1

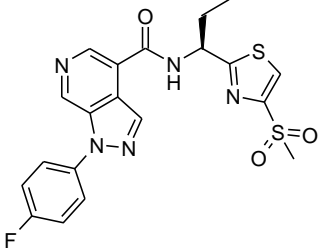
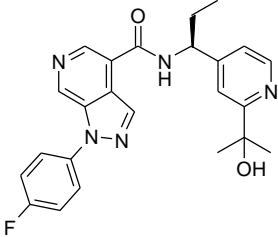
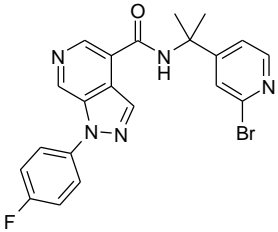
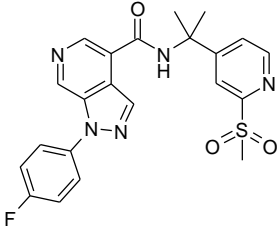
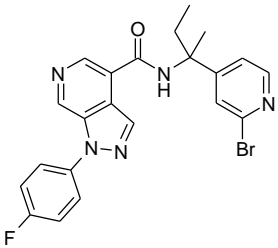
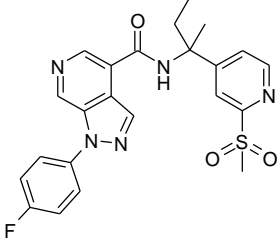
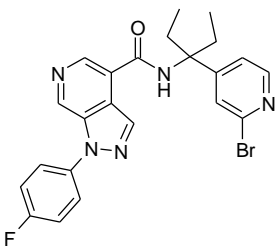
	[2-(Карбамоїлметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	498,7	1,24
	[(S)-1-(2-Метансульфонілтіазол-5-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	446,5	1,45
	[(S)-1-(6-Метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	456,6	1,35
	[2-(Ацетилметиламіно)-тіазол-5-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	425,7	1,39
	(2-Морфолін-4-ілтіазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	439,7	1,32
	{{(S)-1-[4-Бром-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-пірол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	596,6/598,6	2,03
	{{(R)-1-[4-Бром-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-пірол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	596,6/598,6	2,04



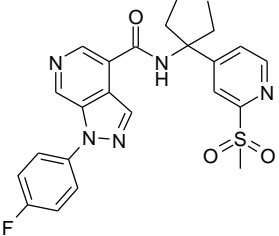
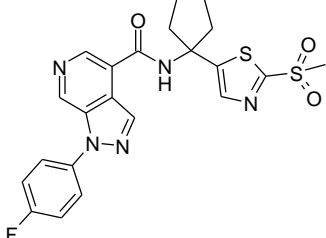
	{(R)-1-[4-Метансульфоніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-пірол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	596,5	1,65
	[(S)-1-(4-Бромтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	460,0/462,1	1,64
	[(S)-1-(4-Бромтіазол-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	446,1/448,1	1,58
	[(S)-1-(3-Бромізоксазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	444,0/446,0	1,63
	(3-Бромізоксазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	416,0/417,9	1,51
	[(R)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-2-метоксіетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,0/472,0	1,52
	[(R)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-2-метоксіетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	470,1	1,41

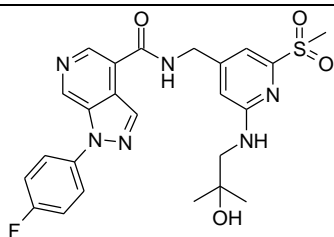
Продовження таблиці 1

	[(S)-1-(4-Метансульфоніл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2"]біпіридиніл-4'-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	537,1	0,63
	{(S)-1-[2-(4-Метилпіперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	474,1	0,58
	[(S)-1-(4,4-Дифтор-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2"]біпіридиніл-4'-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	495,9	0,80
	((S)-1-{2-[(2-Метоксіетил)-метиламіно]-піридин-4-іл}-пропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	463,0	0,64
	{(S)-1-[2-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	502,2	0,61
	{(S)-1-[2-(1,1-Діоксо-1λ <sup>6</sup> -тіоморфолін-4-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	509,1	0,77

	[(S)-1-(4-Метансульфонілтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	460,1	1,46
	{(S)-1-[2-(1-Гідрокси-1-метилетил)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	434,0	1,18
	[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-1-метилетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	454,1/456,0	1,54
	[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-1-метилетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	454,6	1,41
	[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-1-метилпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	468,1/470,0	1,64
	[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-1-метилпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	468,2	1,46
	[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-1-етилпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти	482,1/484,0	1,67

Продовження таблиці 1

	<p>[1-Етил-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти</p>	<p>482,2</p>	<p>1,50</p>
	<p>[1-Етил-1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти</p>	<p>488,6</p>	<p>1,61</p>

	[2-(2-Гідрокси-2-метилпропіламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	513,2	1,37
---	---	-------	------

<sup>a</sup> Див. методики ВЕРХ-МС (високоєфективна рідинна хроматографія-мас-спектрометрія) у розділі, присвяченому прикладам синтезу.

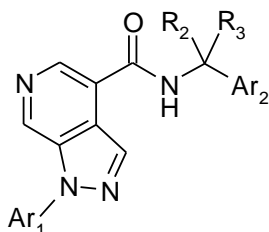
<sup>b</sup> Знайдені маси для бромовмісних сполук наведені в таблиці I як M+ і M+2.

\* ЧУ = час утримання

або їх фармацевтично прийнятні солі.

Для всіх сполук, розкритих вище в даній заявці, у випадку, якщо назва буде суперечити структурі, слід розуміти, що сполука визначається структурою.

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполуки формули (I):

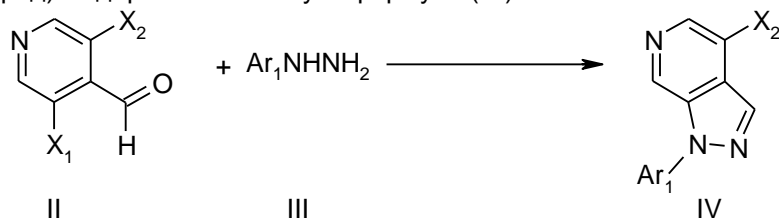


(I)

у якій Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> і R<sub>2</sub> в окремих варіантах здійснення визначені так, як вони визначені вище в кожному з окремих варіантів здійснення для формули (I);

що включає:

i) реакцію сполуки формули (II) (у якій кожний X<sub>1</sub> і X<sub>2</sub> незалежно означає галоген, вибраний із групи, яка включає Br і I) зі сполукою формули (III) (у формі вільної основи або підходящої солі, такої як гідрохлорид) з одержанням сполуки формули (IV):



15

де реакцію проводять у підходящому полярному апротонному розчиннику, такому як NMP, DMF, DMAC або DMPU, переважно в NMP; у присутності підходящої основи, такої як водний розчин основи-гідроксиду, такого як KOH, NaOH, LiOH або CsOH, або основи-алкоксиду, такого як NaOMe, NaOEt, KOt-Bu або KOt-аміл, переважно в присутності KOH; переважно при температурі в діапазоні 20-100 °C, найбільш переважно приблизно при 80 °C;

20

ii) карбоксилування сполуки формули IV за допомогою підходящого реагенту, такого як реагент Грин'єра, R-MgCl, у присутності CO<sub>2</sub> у полярному апротонному розчиннику, такому як THF, MTBE, Et<sub>2</sub>O, DME або діоксан,

25

де R вибраний із групи, яка включає ізопропіл, н-бутил, втор-бутил і циклогексил, переважно, якщо він означає ізопропіл;

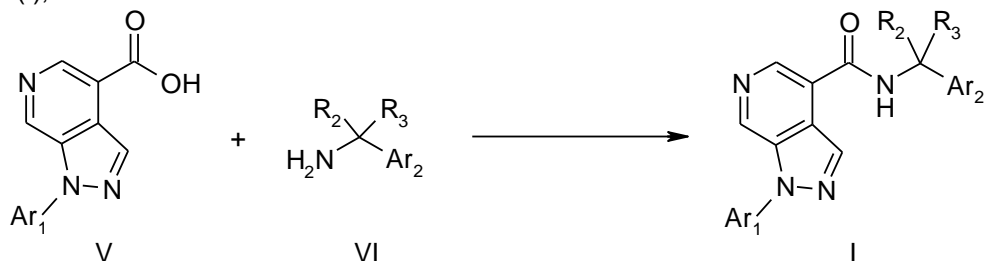
де реакцію проводять при температурі в діапазоні від -70 до 30 °C, найбільш переважно приблизно при -20 °C;

/;

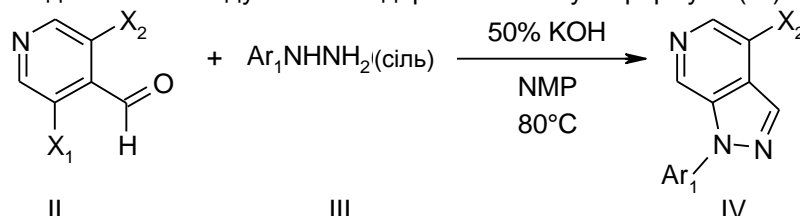
30

iii) реакцію сполуки формули (V) з активуючим реагентом, таким як пропілфосфоновий ангідрид або CDI (N, N-карбонілдіімідазол) (переважно із пропілфосфоновим ангідридом), і аміном формули (VI) у присутності основи-аміну, такого як N-метилморфолін, триетиламін або діізопропілетиламін, у підходящому полярному апротонному розчиннику, такому як DMF або NMP, DMAC, DMPU, з одержанням сполуки формули (I) і наступним виділенням сполуки

формули (I),



Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполуки формули (IV):



у якій

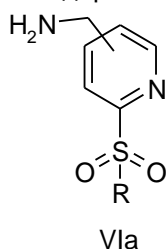
кожний  $X_1$  і  $X_2$  незалежно означає галоген, вибраний із групи, яка включає Br і I;

$Ar_1$  є таким, як визначено вище;

де реакцію проводять у підходящому полярному апротонному розчиннику, такому як NMP, DMF, DMAC або DMPU, переважно в NMP; у присутності підходящої основи, такої як водний розчин основи-гідроксиду, такого як KOH, NaOH, LiOH або CsOH, або основи-алкоксиду, такого як NaOMe, NaOEt, KOt-Bu або KOt-аміл, найбільш переважно в присутності KOH; переважно при температурі в діапазоні 20-100 °C, найбільш переважно приблизно при 80 °C;

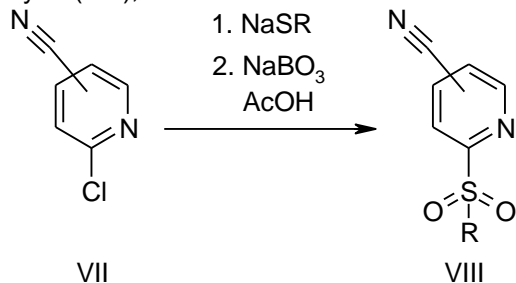
з одержанням сполуки формули (IV) і необов'язково з наступним виділенням сполуки формули (IV).

Іншим об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполуки формули (VIa):



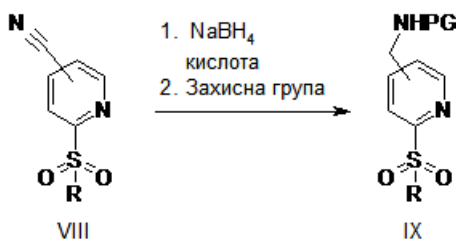
у формі солі, переважно у формі солі з HCl, що включає

i) реакцію сполуки формули (VII) з NaS-R, де R вибраний із групи, яка включає  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл і арил, у присутності полярного розчинника, такого як THF, діетиловий ефір, 1,4-діоксан, метил-трет-бутиловий ефір, NMP, DMF, DMAC, переважно в присутності THF, при температурі від 0 до 100 °C, переважно при 55 °C, з наступним окисненням за допомогою  $NaBO_3$  в AcOH з одержанням сульфону формули (VIII);

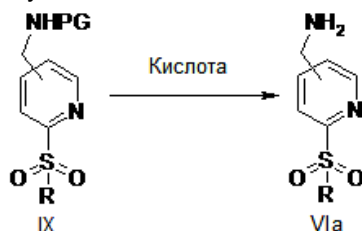


ii) реакцію сполуки формули VIII з  $NaBH_4$  у присутності кислоти, такої як TFA (трифтороцтова кислота), хлортриметилсилан, бромід цинку й сірчана кислота, переважно в присутності TFA і бромиду цинку, у полярному розчиннику, переважно в простому ефірному розчиннику, більш переважно в розчиннику, вибраному із групи, яка включає THF, діетиловий ефір, 1,4-діоксан, метил-трет-бутиловий ефір і 1,2-диметоксіетан, найбільш переважно в THF, при температурі 0-40 °C, переважно при 20-25 °C, з наступним введенням захисної групи, такої як  $Woc_2O$  (трет-бутоксикарбонілангідрид) або оцтовий ангідрид або ангідрид трифтороцтової кислоти (ATFA),

переважно  $\text{Woc}_2\text{O}$ , з одержанням аміну із захисною групою формули IX:



iii) видалення захисної групи (PG) за допомогою кислоти, такої як HCl або TFA, переважно за допомогою HCl, у полярному розчиннику, такому як ізопропанол, метанол, етанол, н-пропанол і н-бутанол, переважно в ізопропанолі, при температурі від 20 до 80 °C, переважно при 65 °C, з одержанням шуканої сполуки формули VIa:



DMF = диметилформамід

NMP=N-метилпіролідинон

DMAC=N, N-диметилацетамід

DMPU=N, N'-диметилпропіленсечовина

MTBE = метил-трет-бутиловий ефір

DME=1,2-диметоксіетан

THF = тетрагідрофуран

Даний винахід також стосується фармацевтичних препаратів, що містять як активну речовину одну або більша кількість сполук, запропонованих у даному винаході, або їх фармацевтично прийнятних похідних, необов'язково в комбінації зі звичайними інертними наповнювачами та/або носіями.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, також включають їх ізотопно-мічені форми. Ізотопно-мічена форма активного агента комбінації, запропонованої в даному винаході, ідентична до вказаного активного агента, але відрізняється тим, що один або більша кількість атомів вказаного активного агента замінені на атом або атоми, що мають атомну масу або масове число, що відрізняються від атомної маси або масового числа вказаного атома, який звичайно виявляється в природі. Приклади ізотопів, які є в продажі і які можна включити в активний агент комбінації, запропонованої в даному винаході, за добре відомими методиками, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору й хлору, наприклад,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  і  $^{36}\text{Cl}$  відповідно. Активний агент комбінації, запропонованої в даному винаході, його проліки або фармацевтично прийнятні сіль кожного з них, які містять один або більшу кількість вказаних вище ізотопів та/або інших ізотопів інших атомів, входять в обсяг даного винаходу.

Даний винахід включає застосування будь-яких з описаних вище сполук, що містять один або більша кількість асиметричних атомів вуглецю, які можуть являти собою рацемати й рацемічні суміші, окремі енантіомери, суміші діастереоізомерів і окремі діастереоізомери. Ізомери слід розуміти, що як такі, що означають енантіомери й діастереоізомери. Усі такі ізомерні форми цих сполук явно включені в даний винахід. Кожний стереогенний атом вуглецю може знаходитися в R або S конфігурації, а сполука може включати комбінацію конфігурацій.

Деякі зі сполук, пропонувані у даному винаході, можуть існувати більш, ніж в одній таутомерній формі. Даний винахід включає способи, у яких застосовуються всі такі таутомери.

Усі терміни при використанні в описі даного винаходу, якщо не вказано інше, слід розуміти в їх звичайних значеннях, відомих у даній галузі техніки. Наприклад, "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупа" означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, що включає кінцевий атом кисню, такий як метоксигрупа, етоксигрупа, пропоксигрупа, бутоксигрупа. Усі алкільні, алкенільні й алкінільні групи слід розуміти, як розгалужені або нерозгалужені, якщо це можливо в структурі і якщо не вказано інше. Інші більш конкретні визначення наведені нижче:

Карбоцикли включають вуглеводневі кільця, що містять від 3 до 12 атомів вуглецю. Ці карбоцикли можуть являти собою ароматичні або неароматичні кільцеві системи. Неароматичні

кільцеві системи можуть бути моно- або поліненасиченими. Кращі карбоцикли включають, але не обмежуються тільки ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептаніл, циклогептеніл, феніл, інданіл, інденіл, бензоциклобутаніл, дигідронафтил, тетрагідронафтил, нафтил, декагідронафтил, бензоциклогептаніл і бензоциклогептеніл. Деякі назви циклоалкілів, такі як циклобутаніл і циклобутил, будуть використовуватися, як взаємозамінні

Термін "гетероцикл" означає стабільний неароматичний 4-8-членний (але переважно 5- або 6-членний) моноциклічний або неароматичний 8-11-членний біциклічний або спіроциклічний гетероциклічний радикал, який може бути насиченим або ненасиченим. Кожний гетероцикл складається з атомів вуглецю й одного або більшої кількості гетероатомів, переважно від 1 до 4 гетероатомів, вибраних із групи, яка включає азот, кисень і сірку. Гетероцикл може бути приєднаний через будь-який атом циклу, якщо це приводить до утворення стабільної структури.

Термін "гетероарил" слід розуміти, що як такий, що означає ароматичне 5-8-членне моноциклічне або 8-11-членне біциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатома, таких як N, O і S.

Якщо не вказано інше, гетероцикли й гетероарил включають, але не обмежуються тільки ними, наприклад, фураніл, піраніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, тетрагідропіраніл, діоксаніл, діоксоланіл, тетрагідрофураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, піразоліл, піроліл, імідазоліл, тієніл, тіадіазоліл, тіоморфолініл, 1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіоморфолініл, морфолініл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, пуриніл, хінолініл, дигідро-2H-хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, індазоліл, тієно[2,3-d]піримідиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, бензопіраніл і бензодіоксоліл.

Термін "гетероатом" при використанні в даному винаході слід розуміти, як такий що означає атоми, що не є атомами вуглецю, такі як O, N, S і P.

У всіх алкільних групах або вуглецевих ланцюгах один або більша кількість атомів вуглецю можуть необов'язково бути заміщені гетероатомами: O, S або N, слід розуміти, що, якщо N не є заміщеним, то він являє собою NH, також слід розуміти, що в розгалуженій або нерозгалуженому вуглецевому ланцюзі гетероатоми можуть замінювати кінцеві атоми вуглецю або внутрішні атоми вуглецю. Такі групи можуть бути заміщені, як це описане вище в даному винаході, групами, такими як оксогрупи, що приводить до таких визначень, але не обмежується тільки ними, як: алкоксикарбоніл, ацил, амідна група й тіооксогрупа.

Термін "арил" при використанні в даному винаході слід розуміти, як такий що означає ароматичний карбоцикл або гетероарил, як це визначено в даному винаході. Кожний арил або гетероарил, якщо не вказано інше, включає своє частково або повністю гідроване похідне. Наприклад, хінолініл може включати декагідрохінолініл і тетрагідрохінолініл, нафтил може включати свої гідровані похідні, такі як тетрагідронафтил. Інші частково або повністю гідровані похідні арильних і гетероарильних сполук, описані в даному винаході, повинні бути очевидні для фахівця із загальною підготовкою в даній галузі техніки.

При використанні в даному винаході "азот" і "сірка" включають будь-яку окиснену форму азоту й сірки й кватернізовану форму будь-якого основного атома азоту. Наприклад, для -S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільного радикала, якщо не вказано інше, це слід розуміти, і як включення -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу й S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу.

Термін "алкіл" означає насичений аліфатичний радикал, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, або моно- або поліненасичений аліфатичний вуглеводневий радикал, що містить від 2 до 12 атомів вуглецю, якщо не вказано інше. Моно- або поліненасичений аліфатичний вуглеводневий радикал містить принаймні один подвійний або потрійний зв'язок відповідно. "Алкіл" означає й розгалужені й нерозгалужені алкільні групи. Слід розуміти, що будь-який комбінований термін, що містить приставку "алк" або "алкіл", означає аналоги, що відповідають наведеному вище визначенню "алкілу". Наприклад, такі терміни, як "алкоксигрупа", "алкілтіогрупа" означають алкільні групи, зв'язані із другою групою через атом кисню або сірки. "Алканоїл" означає алкільну групу, приєднану до карбонільної групи (C=O).

Термін "галоген" при використанні в даному описі слід розуміти бром, що як означає, хлор, фтор або йод, переважно фтор. Визначення "галогенований", "частково або повністю галогенований", "частково або повністю фторований", "заміщений одним або більшою кількістю атомів галогенів", включають, наприклад, моно-, ди- або тригалогенопохідні за одним або більший кількості атомів вуглецю. Для алкілу необмежувальними прикладами є -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> і т.п.

Кожний алкіл, карбоцикл, гетероцикл або гетероарил, або їх аналоги, описані в даному винаході, слід розуміти, як необов'язково частково або повністю галогеновані.

Сполуками, запропонованими в даному винаході, є тільки такі, які передбачаються "хімічно стабільними", що повинно бути очевидно для фахівців у даній галузі техніки. Наприклад, сполука, яка містить "вільну валентність", або "карбаніон" не є сполукою, відповідною до



способів, розкритих у даному винаході.

Даний винахід включає фармацевтично прийнятні похідні сполук формули (I). "Фармацевтично прийнятне похідне" означає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір або будь-яку іншу сполуку, яка після введення пацієнтові здатна утворювати (прямо або опосередковано) сполуку, застосовну в даному винаході, або її фармакологічно активний метаболіт або фармакологічно активний залишок. Фармакологічно активний метаболіт слід розуміти, як такий що означає будь-яка сполука, запропонована в даному винаході, здатна до ферментативного або хімічного метаболізму. Він включає, наприклад, гідроксильовані або окиснені похідні сполук, запропонованих у даному винаході.

Фармацевтично прийнятні солі включають солі, отримані з фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот і основ. Приклади підходящих кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, сірчану, азотну, хлорну, фумарову, малеїнову, фосфорну, гліколеву, молочну, саліцилову, янтарну, толуол-п-сульфонову, виннокам'яну, оцтову, лимонну, метансульфонову, мурашину, бензойну, малонову, нафталін-2-сульфонову, і бензолсульфонову кислоти. Інші кислоти, такі як щавлева кислота, які самі по собі не є фармацевтично прийнятними, можна використовувати при одержанні солей, що використовуються як проміжні продукти при одержанні сполук і їх фармацевтично прийнятних солей приєднання з кислотами. Солі, отримані з підходящих основ, включають солі лужного металу (наприклад, натрію), лужноземельного металу (наприклад, магнію), амонію й N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Крім того, в об'єм даного винаходу входить застосування проліків сполук, запропонованих у даному винаході. Проліки включають такі сполуки, які після простого хімічного перетворення змінюються з утворенням сполук, запропонованих у даному винаході. Прості хімічні перетворення включають гідроліз, окиснення й відновлення. Точніше, якщо проліки вводяться пацієнтові, то проліки можуть перетворитися в сполуку, розкриту вище в даному винаході, і тим самим забезпечити необхідний фармакологічний вплив.

Сполуки формули I можна одержати за допомогою загальних методик синтезу, описаних нижче, які також є частиною даного винаходу.

#### Загальні методики синтезу

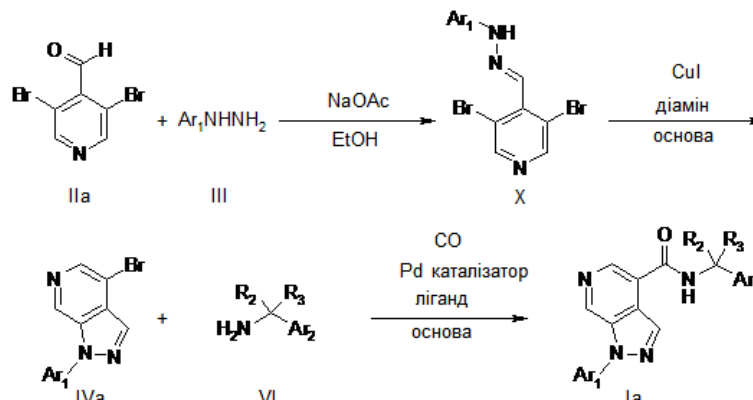
Даний винахід також стосується способів одержання сполук формули I. Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна одержати за загальними методиками і відповідно до прикладів, наведених нижче, і за методиками, відомими фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки й описаних у хімічній літературі. Якщо не вказано інше, то розчинники, температури, тиски й інші умови проведення реакцій може легко вибрати фахівець із загальною підготовкою в даній галузі техніки. Конкретні методики наведені в розділі, присвяченому прикладам синтезу. Проміжні бензиламіни є в продажі або їх можна синтезувати шляхом каталітичного відновлення відповідних арилнітрилів за допомогою Pd/C (Van Rompaey, K. et al. Tetrahedron, 2003, 59 (24), 4421) або за допомогою Ni Ренея (Gould, F. et al. J. Org. Chem., 1960, 25, 1658), або шляхом заміщення бензилброміду азидом натрію й відновлення. Проміжні амінометилпіридини також є в продажі або їх можна одержати за методиками, відомими фахівцям у даній галузі техніки. Наприклад, методики одержання 1-заміщених-1-(піридил)мтиламінів з альдегідів або кетонів є відомими (див. публікації Kuduk, S. D. et al. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 6641 і Chelucci, G. Tetrahedron: Asymmetry 2006, 17, 3163) і методики одержання гомоалільних первинних амінів є відомими (див. публікацію Kobayashi, S. et al. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 11038). Методики одержання 2,2,2-трифтор-1-піридилетиламіну є відомими (див. публікацію Olah, G. A., et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 589). Проміжні карбоциклічні або гетероциклічні похідні гідразинів також є в продажі або їх можна одержати за методиками, відомими фахівцям у даній галузі техніки (див., наприклад, Nishino, S. et al. (2006) EP1661894 і Inoue, H. et al. (2004) EP1454897). Реакції з утворенням амідного зв'язку можна провести при стандартних умовах реакції комбінації, добре відомих у даній галузі техніки (див., наприклад, публікацію M. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis (Springer-verlag: 1984), яка у всій своїй повноті включена в даний винахід як посилання), наприклад, шляхом реакції карбонової кислоти й аміну в присутності 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (ЕДК) і 1-гідроксибензотриазолу. За перебігом реакції можна стежити за допомогою звичайних методик, таких як тонкошарова хроматографія (ТШХ). Проміжні продукти й кінцеві продукти можна очистити по методиках, відомих у даній галузі техніки, включаючи колонкову хроматографію, ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) або перекристалізацію.

Методики, описані нижче й наведені в розділі, присвяченому прикладам синтезу, можна використовувати для одержання сполук формули Ia, у якій W означає вуглець і Y означає азот (схема I і II), і формули Ib, у якій W означає азот і Y означає вуглець (схема III і IV). На наведені

нижче схемах  $Ar_1$ ,  $Ar_2$  і  $R_1 - R_3$  мають значення, визначені в докладному описі формули I.

Сполуки формули Ia, у якій W означає вуглець і Y означає азот, можна одержати, як показано на схемі I.

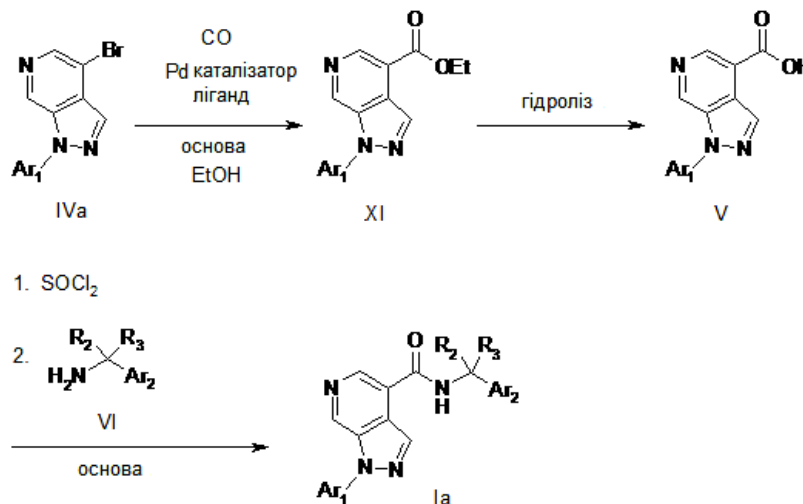
Схема I



Як показано вище, гідразин формули (III) (у формі вільної основи або підходящої солі, такої як гідрохлорид), що містить  $Ar_1$ , вводять у реакцію з 3,5-дібром-4-піридинкарбоксальдегідом (IIa) у присутності ацетату натрію в підходящому розчиннику, такому як EtOH, і одержують гідразон X. Реакція сполуки X з підходящим каталізатором-діаміном, таким як транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діамін, у присутності солі міді, такої як CuI підходящої основи, такої як  $K_2CO_3$ , і в підходящому розчиннику, такому як N-метил-2-піролідинон (NMP), дає 1-заміщений-4-бромазаїндазол IVa. Нагрівання сполуки IVa у герметизованій посудині високого тиску з необов'язково заміщеним проміжним продуктом VI у присутності підходящого Pd каталізатора, такого як  $Pd[PhCN]_2Cl_2$ , підходящого ліганду, такого як 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцен (dppf), і основи, такої як  $Et_3N$ , у розчиннику, такому як толуол, в атмосфері CO, під тиском, що дорівнює приблизно 15 бар, дає шукану сполуку формули Ia.

Альтернативний підхід, який можна використовувати для одержання сполук формули I, у якій W означає вуглець і Y означає азот, описаний на схемі II.

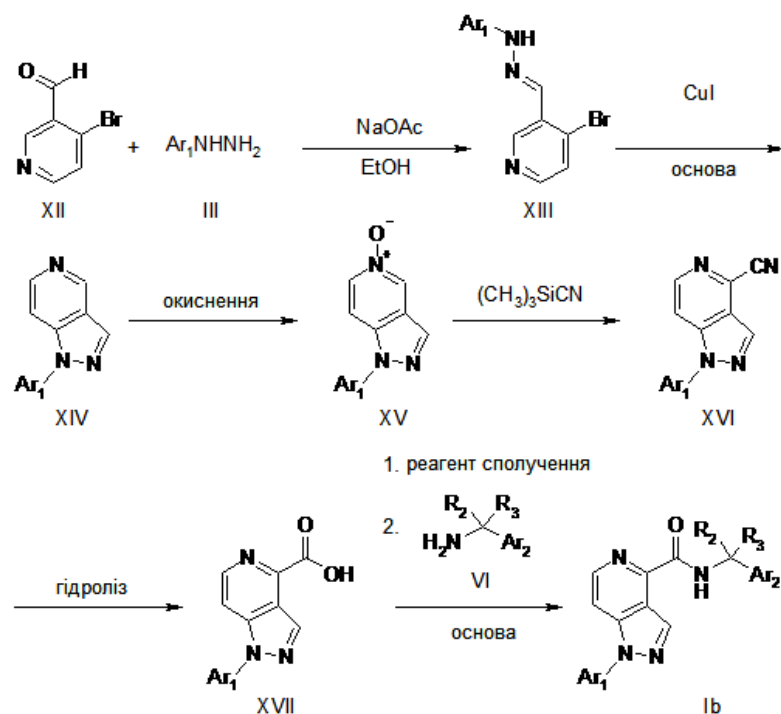
Схема II



Як показано на схемі II, проміжний продукт IVa можна нагріти в атмосфері CO під тиском у присутності підходящої основи й каталізатора, як це описане вище, в абсолютному етанолі й одержати складний етиловий ефір XI. Потім складний ефір гідролізують, наприклад, шляхом обробки підходящою основою, такою як KOH, у водному середовищі й одержують карбонову кислоту V. Потім її можна вести в реакцію з аміном формули VI при умовах реакції комбінації, добре відомих у даній галузі техніки, таких як обробка за допомогою  $SOCl_2$ , і одержати проміжний ацилхлорид, який потім вводять у реакцію із проміжним продуктом VI у присутності основи, такої як  $Et_3N$  або  $K_2CO_3$ , і одержують шукану сполуку формули Ia. Проміжний ацилхлорид можна вводити в реакцію in situ або, при необхідності, попередньо виділити.

Сполуки формули Ib, у якій W означає азот і Y означає вуглець, можна одержати, як показано на схемі III. На наведені нижче схемах  $Ar_1$ ,  $Ar_2$  і  $R_1 - R_3$  мають значення, визначені в докладному описі формули I.

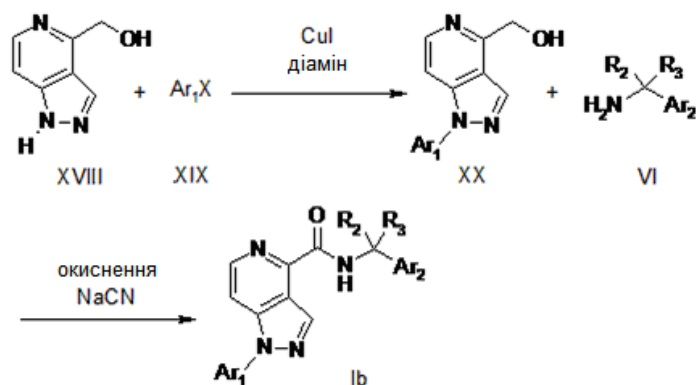
Схема III



Як показано вище, гідразин формули (III) (у формі вільної основи або підходящої солі, такої як гідрохлорид), що містить  $Ar_1$ , вводять у реакцію з 4-бром-3-піридинкарбоксальдегідом XII у присутності ацетату натрію в підходящому розчиннику, такому як EtOH, і одержують гідразон XIII. Реакція сполуки XIII з підходящим каталізатором-діаміном, таким як транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діамін, у присутності солі міді, такої як CuI підходящої основи, такої як  $K_2CO_3$ , і в підходящому розчиннику, такому як N-метил-2-піролідінон (NMP), дає 1-заміщений-5-азаіндазол XIV. Окиснення азаіндазолу XIV підходящим окисним реагентом, таким як м-хлорпербензойна кислота або пероксид водню, у підходящому розчиннику, такому як дихлорметан (ДХМ) або EtOAc, дає N-оксид XV. Обробка сполуки XV триметилсилілціанідом у підходящому розчиннику, такому як ацетонітрил, у присутності підходящої основи, такої як  $Et_3N$ , дає 1-заміщений-4-ціано-5-азаіндазол XVI. Ціаноазаіндазол XVI гідролізують шляхом обробки підходящою основою, такою як KOH, у водному середовищі й одержують карбонову кислоту XVII. Потім її можна вести в реакцію з аміном формули XVII при умовах реакції комбінації, добре відомих у даній галузі техніки, таких як обробка за допомогою  $SOCl_2$  або бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонійгексафторфосфат (PyBOP), або O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N, N'',N'-тетраметилуронійгексафторфосфатом (HATU), або O-(бензотриазол-1-іл-N, N, N'',N'-тетраметилуронійгексафторфосфатом (HBTU), у присутності основи, такої як  $Et_3N$  або N, N-діізопропілетиламін (ДІПЕА), у підходящому розчиннику, такому як DMF, і одержати шукану сполуку формули Ib.

Альтернативний підхід, який можна використовувати для одержання сполук формули Ib, у якій W означає азот і Y означає вуглець, описаний на схемі IV.

Схема IV



Як показано вище, 5-азаіндазол XVIII вводять у реакцію з  $Ar_1X$  (XIX), де X означає галоген (Br або I) у присутності підходящого каталізатора-діаміну, такого як транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діамін, у присутності солі міді, такої як CuI підходящої основи, такої як

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, у підходящому розчиннику, такому як DMF, і одержують 1-заміщений-5-азаіндазол XX. Потім спирт XX можна обробити оксидом марганцю (IV) у присутності ціаніду натрію й аміну формули VI у підходящому розчиннику, такому як THF, і одержати шукану сполуку формули Ib.

- 5 Сполуки формули I (які включають сполуки формул Ia і Ib), отримані за описаними вище методиками, потім можна перетворити в додаткові сполуки формули I за методиками, відомими у даній галузі техніки й наведеними нижче як приклади у розділі, присвяченому прикладам синтезу.

Приклади синтезу

- 10 Загальні методики: Якщо не вказано інше, то всі реакції проводили при кімнатній температурі. Усі сполуки характеризували за допомогою однієї або всіх наступних методик: <sup>1</sup>H ЯМР (ядерний магнітний резонанс), ВЕРХ, ВЕРХ-МС і визначення температури плавлення.

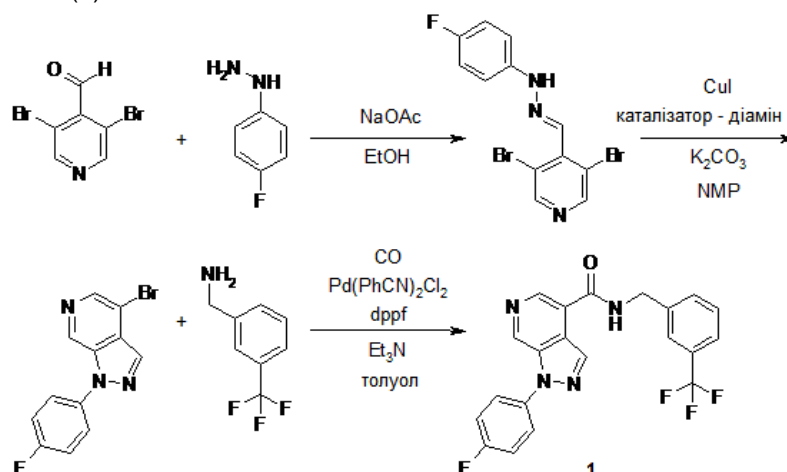
Часи утримання (ЧУ), наведені в таблиці I, визначали за допомогою однієї з наведених нижче методик:

Методика ВЕРХ	Час (хв.)	Рухома фаза		Швидкість потоку (мл/хв.)	Колонка
		H <sub>2</sub> O (0,1 % мурашиної кислоти)	CH <sub>3</sub> CN (0,1 % мурашиної кислоти)		
A1	0	95	5	2,5	Картридж Agilent Zorbax C18 SB 3,5 мкм, 4,6×30 мм
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	95	5	2,5	
	2,3	95	5	2,5	
B1	0	70	30	2,5	Картридж Agilent Zorbax C18 SB 3,5 мкм, 4,6×30 мм
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	70	30	2,5	
	2,3	70	30	2,5	
C1	0	99	1	2,5	Картридж Agilent Zorbax C18 SB 3,5 мкм, 4,6×30 мм
	1,7	50	50	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	5	95	2,5	
	2,3	99	1	2,5	
D1	0	95	5	1,5	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 мкм, 4,6×150 мм
	7	5	95	1,5	
	9	5	95	1,5	
	9,3	95	5	1,5	
	10	95	5	1,5	
C2	0	99	1	2,5	Картридж Agilent Zorbax C18 SB 3,5 мкм, 4,6×30 мм
	1,6	80	20	2,5	
	1,7	5	95	2,5	
	2	5	95	2,5	
	2,1	99	1	2,5	
	2,3	99	1	2,5	
D2	0	99	1	1,5	Колонка Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 мкм, 4,6×150 мм
	2	80	20	1,5	
	7	5	95	1,5	
	9	5	95	1,5	
	9,3	99	1	1,5	
	10	99	1	1,5	
A3	0	88	12	1,5	Колонка Agilent SB-C18 1,8 мкм, 3(50 мм)
	0,25	70	30	1,5	
	0,3	60	40	1,5	
	1,19	5	95	1,5	
	1,75	0	100	1,5	
B3	0	60	40	1,5	Колонка Agilent Eclipse C8 1,8 мкм, 3×50 мм
	1,19	15	85	1,5	
	1,75	0	100	1,5	
C3	0	95	5	1,5	Колонка Agilent SB-AQ 1,8 мкм, 3×50 мм
	0,25	50	50	1,5	
	0,3	70	30	1,5	
	1,3	10	90	1,5	

Методика ВЕРХ	Час (хв.)	Рухома фаза		Швидкість потоку (мл/хв.)	Колонка
		H <sub>2</sub> O (0,1 % мурашиної кислоти)	CH <sub>3</sub> CN (0,1 % мурашиної кислоти)		
D3	1,7	0	100	1,5	Колонка Agilent SB-C18 1,8 мкм, 3×50 мм
	0	95	5	1,5	
	3,8	10	90	1,5	
	4,5	0	100	1,5	

Методика ВЕРХ	Час (хв.)	Рухома фаза		Швидкість потоку (мл/хв.)	Колонка
		95 % H <sub>2</sub> O+5 % CH <sub>3</sub> CN (0,05 % мурашиної кислоти)	CH <sub>3</sub> CN (0,05 % мурашиної кислоти)		
E	0	90	10	0,8	ВЕН 2,1×50 мм C18, розмір частинок 1,7 мкм
	1,19	5	95	0,8	
	1,7	5	95	0,8	

Приклад 1: Синтез 3-трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (1)



5

До розчину 3,5-дибром-4-піридинкарбоксальдегіду (30,0 г, 113 ммолів) в етанолі (1200 мл) при кип'ятінні зі зворотним холодильником декількома порціями додавали 4-фторфенілгідрозингідроклід (20,0 г, 123 ммоль), потім розчин ацетату натрію (31,0 г, 228 ммолів) у воді (200 мл). Суміш із темно-червоної ставала яскраво-жовтою і згодом осаджувалася жовта тверда речовина. Через 20 хв. суміш охолоджували, розбавляли водою (1000 мл) і жовту тверду речовину збирали фільтруванням. Тверду речовину промивали водою й сушили й одержували N-[1-(3,5-дибромпіридин-4-іл)-мет-(Е)-иліден]-N'-(4-фторфеніл)гідрозин.

10

Суміш N-[1-(3,5-дибромпіридин-4-іл)-мет-(Е)-иліден]-N'-(4-фторфеніл)гідрозину (2,0 г, 5,4 ммоль), CuI (50,0 мг, 0,260 ммоль), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну (0,200 мл, 1,27 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 г, 0,010 моля) в NMP (10 мл) нагрівали при 120 °C протягом 30 хв. За перебігом реакції стежили за допомогою ВЕРХ-МС, яка показувала присутність фрагмента із шуканою масою. Суміш розбавляли водним розчином хлориду амонію (100 мл) і отриману тверду речовину збирали фільтруванням. Тверду речовину розчиняли в гарячому етилацетаті (EtOAc), сушили над сульфатом магнію, обробляли активованим вугіллям, фільтрували через діатомову землю й концентрували. Залишок пропускали через шар силікагелю при елююванні дихлорметаном і одержували 4-бром-1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин.

15

20

Наступні проміжні 4-бром-1-заміщені-6-азаіндазоли також одержували за методиками, описаними у прикладі 1:

25

- 4-бром-1-(4-хлорфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин,
- 4-бром-1-(тетрагідропіран-4-іл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин і
- 4-бром-1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-піразоло[3,4-с]піридин.

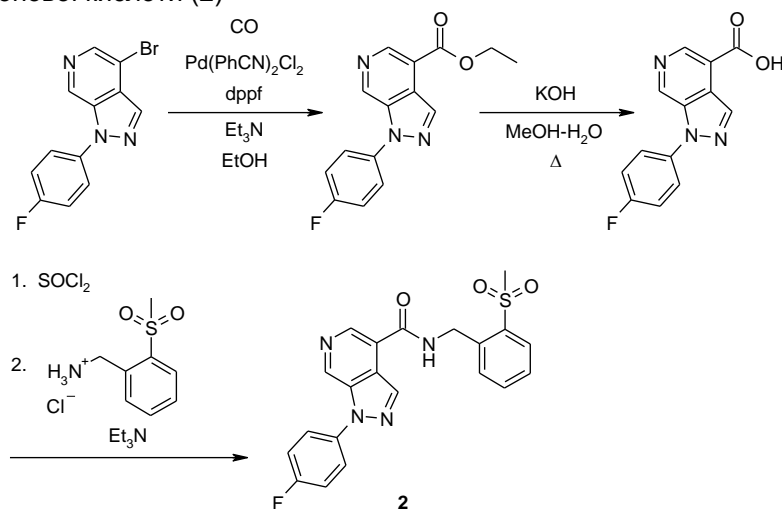
Суміш 4-бром-1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридину (340 мг, 1,2 ммоль), Et<sub>3</sub>N (320 мкл, 2,3 ммоль), 3-трифторметилбензиламіну (250 мкл, 1,7 ммоль), Pd[PhCN]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мг, 0,03

ммоля) і 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцену (dppf) (0,04 г, 0,07 ммоля) у толуолі (15 мл) при перемішуванні герметизували в автоклаві, поміщали в атмосферу монооксиду вуглецю при тиску, що дорівнює 15 бар, і нагрівали при 140 °С. Через 3 год. суміш охолоджували до кімнатної температури, в автоклаві забезпечували атмосферний тиск і його відкривали. За перебігом реакції стежили за допомогою ВЕРХ-МС, яка показувала присутність фрагмента із шуканою масою  $M^+ = 415,43$ . Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (3×20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину розчиняли в дихлорметані й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в градієнтному режимі з використанням 0-30 % EtOAc у дихлорметані й одержували частково очищену речовину. Отриману після пропускання через колонку речовину розтирали із сумішшю ефір-гексани й одержували майже білу тверду речовину. Цю речовину розчиняли в дихлорметані й пропускали через шар силікагелю (лійка 15 мл) при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 0-40 % дихлорметану в EtOAc. Речовину, зібрану із шару, розтирали з ефіром і одержували шукану сполуку, Т. пл. (температура плавлення) 172-173 °С.

Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 1:

3-метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 2: Синтез 2-метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (2)



У герметизованому автоклаві при перемішуванні суміш 4-бром-1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину (3,5 г, 12 ммолів), Et<sub>3</sub>N (3,5 мл, 25 ммолів), Pd[PhCN]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (105 мг, 0,273 ммоля) і dppf (418 мг, 0,754 ммоля) в абсолютному етанолі (90 мл) поміщали в атмосферу монооксиду вуглецю при тиску, що дорівнює 15 бар, і нагрівали при 140 °С протягом 4 год. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, в автоклаві забезпечували атмосферний тиск і його відкривали. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (EtOAc-гексани 4:6 і EtOAc), яка показувала, що вихідна речовина витрачена. Реакційну суміш розбавляли водою (300 мл) і тверду речовину збирали фільтруванням, промиваючи водою. Фільтрат розбавляли водою (200 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×100 мл). Усе ще вологий осад на фільтрі розчиняли в EtOAc і об'єднували з органічними шарами, отриманими після екстракції, сушили над сульфатом магнію, обробляли активованим вугіллям і фільтрували через шар діатомової землі й шар силікагелю. Речовину, зібрану із шару, розчиняли в дихлорметані й пропускали через шар силікагелю при елюванні дихлорметаном і одержували етиловий ефір 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Суміш етилового ефіру 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (2,75 г, 9,64 ммоля) і 85 % розчину гранул гідроксиду калію (6,4 г, 84 ммоля) у суміші метанол-вода кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15 хв. і потім перемішували протягом ночі. Потім суміш розбавляли водою (300 мл) і потім декількома порціями додавали розведений водний розчин HCl (1 екв. у перерахунку на масу KOH) (кінцеве значення pH = 5). Отриману тверду речовину збирали фільтруванням і сушили шляхом відсмоктування осаду на фільтрі й одержували 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Наступні проміжні карбонові кислоти також одержували за методиками, описаними у прикладі 2:

- 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонова кислота,  
 1-(Тетрагідропіран-4-іл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонова кислота й  
 1-(4,4-дифторциклогексил)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонова кислота.

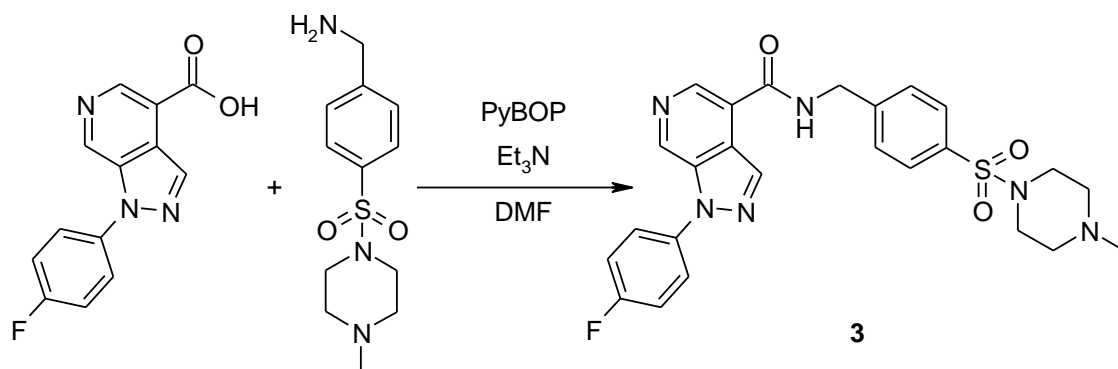
Суспензію 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (75 мг, 0,29 ммоль) в 3 мл тіонілхлориду кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. Жовта суспензія розчинялася приблизно через 30 хв. Потім суміш концентрували досуха в потоці азоту. До жовтої твердої речовини додавали дихлорметан (15 мл), потім 2-(метилсульфоніл)бензиламіногідрохлорид (70 мг, 0,3 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (0,600 мл, 4,31 ммоль). Через 30 хв. суміш концентрували, розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію й екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (3×10 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену тверду речовину розчиняли в дихлорметані й пропускали через шар силікагелю при елююванні сумішшю EtOAc-дихлорметан (0:100, потім 1:1). Отриману після пропускання через колонку речовину розтирали з ефіром і одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 2:

- (2-ціанопіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
 20 кислоти,  
 (6-бромпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
 кислоти,  
 2-хлор-4-метилсульфамоїлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 карбонової кислоти,  
 25 4-метилсульфамоїлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
 кислоти,  
 4-метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
 кислоти,  
 4-(Ізопропілсульфамоїлметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 30 карбонової кислоти,  
 4-метилсульфамоїлметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 карбонової кислоти,  
 4-(2-диметиламіноетилсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-  
 4-карбонової кислоти,  
 35 (5-бромпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
 кислоти,  
 (2-бромпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
 кислоти,  
 4-(Піперидин-1-сульфонілметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 40 карбонової кислоти,  
 трет-бутиловий ефір [5-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-  
 метил]-піридин-2-іл]-карбаминової кислоти,  
 4-(Морфолін-4-сульфонілметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 карбонової кислоти,  
 45 4-циклогексилсульфамоїлметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 карбонової кислоти,  
 4-(4-метилпіперазин-1-сульфонілметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-  
 с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 4-[(Циклогексилметилсульфамоїл)-метил]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-  
 50 с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 4-[(Тетрагідрофуран-2-ілметил)-сульфамоїл]-метил-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-  
 піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 3-метансульфонілметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
 кислоти,  
 55 (6-диметиламінопіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 карбонової кислоти,  
 4-[Метил-(1-метилпіперидин-4-іл)-сульфамоїл]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-  
 с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [6-(Метансульфонілметиламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-  
 60 с]піридин-4-карбонової кислоти,

- (6-циклопропансульфоніламінопіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-  
с]піридин-4-карбонової кислоти,  
[6-(Диметиламіносульфоніламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-  
с]піридин-4-карбонової кислоти,  
5 4-(2-гідроксietилсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
4-(3-оксопіперазин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
3-метансульфоніл-5-трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
10 карбонової кислоти,  
{6-[(2-диметиламіноетил)-метансульфоніламіно]-піридин-3-ілметил}-амід 1-(4-фторфеніл)-  
1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
[6-(2-диметиламіноетил-1-метиламіносульфоніламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-  
фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
15 (6-диметилсульфамойлпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
{6-[Метансульфоніл-(2-метоксietил)-аміно]-піридин-3-ілметил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-  
піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
[1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
20 кислоти,  
[(S)-1-(5-бромпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
[1-(6-бромпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
кислоти,  
25 [(R)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-  
с]піридин-4-карбонової кислоти,  
[(S)-1-(6-бромпіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
[(S)-1-(5-бромпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
30 карбонової кислоти,  
[1-(2-бромпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
кислоти,  
[(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
35 [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти [(S)-1-(3-бромфеніл)-  
пропіл]-амід,  
[(S)-1-(6-бромпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
40 карбонової кислоти,  
[(S)-1-(2-метилпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
(1-метил-1Н-піразол-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
45 (1-метил-1Н-піразол-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
трет-бутиловий ефір 3-(1-[[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-  
пропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти,  
трет-бутиловий ефір 4-(1-[[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-  
50 пропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти,  
(3-метил-3Н-імідазол-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти,  
[(S)-1-(5-бромтіофен-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
карбонової кислоти й  
55 4-(2-гідрокси-1-метилетилсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-  
с]піридин-4-карбонової кислоти.  
Приклад 3: Синтез 4-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-  
піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (3)





До суміші 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,070 г, 0,27 ммоль) в DMF (3 мл) додавали Et<sub>3</sub>N (110 мкл, 0,79 ммоль), потім бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонійгексафторфосфат (PyBOP) (170 мг, 0,33 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. і потім додавали 4-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)-бензиламін (80 мг, 0,3 ммоль). Через 3 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію й екстрагували за допомогою EtOAc. Шар, що містить EtOAc, промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-25 % метанолу в дихлорметані й одержували шукану сполуку у вигляді безбарвної порошкоподібної речовини.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 3:

4-(Тетрагідропіран-4-ілсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

4-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

4-(Морфолін-4-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

3,5-диметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

3,5-дихлорбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

4-[(2-гідроксіетил)-метилсульфамоїл]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

Метилловий ефір [4-({1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно)-метил]-бензолсульфоніламіно]-оцтової кислоти,

3,5-біс-трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

4-[[Метил-(1-метилпіперидин-4-іл)-сульфамоїл]-метил]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

4-[(1-метилпіперидин-4-ілсульфамоїл)-метил]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

3-метокси-4-метилсульфамоїлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(5-бромпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(5-бромпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

4-((R)-2-гідроксипропілсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

4-((S)-2-гідроксипропілсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(3-бром-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(R)-1-(3-бром-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(3-бром-4-метоксифеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(R)-1-(3-бром-4-метоксифеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-

карбонової кислоти,

4-(2-гідрокси-2-метилпропілсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

Етиловий ефір 2-[5-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-метил]-піридин-2-іламіно]-пропіонової кислоти,

[(S)-1-(4-бром-3-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(2-метилсульфанілоксазол-5-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(1Н-імідазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(4-бром-2-метил-2Н-піразол-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(R)-1-(1Н-піразол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(1Н-піразол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[2-(Метансульфонілметиламіно)-піримідин-5-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

(2-морфолін-4-ілпіримідин-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(4-метансульфоніл-1Н-пірол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

{(R)-1-[1-(Толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

{(S)-1-[1-(Толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

{(S)-1-[5-бром-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[2-(Ацетилметиламіно)-піримідин-5-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

(2-морфолін-4-ілпіримідин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[2-(Метансульфонілметиламіно)-піримідин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

{1-[2-(Метансульфонілметиламіно)-піримідин-5-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

{(S)-1-[4-бром-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й

{(R)-1-[4-бром-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 3, у які вносили наступну зміну: реагент комбінації, бензотриазол-1-ілокси)трипіролідінофосфонійгексафторфосфат (РyBOP), замінювали на О-(7-

азабензотриазол-1-іл)-N, N, N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат (HATU):

[(S)-1-(2-метилсульфанілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[1-(6-метансульфоніл-1-оксипіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[1-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

1-(Тетрагідропіран-4-іл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід,

[(S)-1-тіофен-3-ілпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

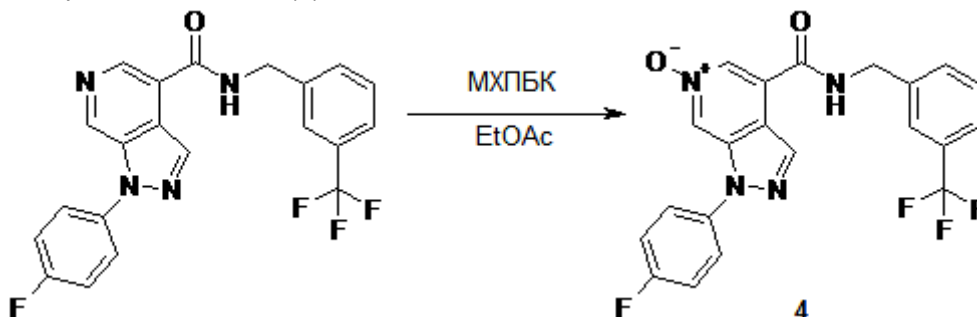
[(R)-1-тіофен-3-ілпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

(2-метансульфоніл-1-оксипіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-

- с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(4-метансульфонілтіофен-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 5 [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 1-(Тетрагідропіран-4-іл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти [(S)-1-(5-метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід,  
 10 1-(4,4-дифторциклогексил)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід,  
 [(S)-1-(2-метансульфонілтіазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(4-бромтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 15 [(S)-1-(4-бромтіазол-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-2-ціаноетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 20 [(R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-2-гідроксіетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 (2-бром-6-метилпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 (1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 25 (1-метансульфоніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-2,2,2-D3]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-1,2,2,2-D4]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(3-бромізоксазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й  
 (3-бромізоксазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
 35 кислоти.
- Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 3, у які вносили наступну зміну: реагент комбінації, бензотриазол-1-ілокси)трипіролідінофосфонійгексафторфосфат (PyBOP), замінювали на О-(бензотриазол-1-іл-п, N, N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат (HBTU):
- 40 (2-метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(5-метансульфонілфуран-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(2-хлор-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 45 [(S)-1-(3-метил-3Н-імідазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 (5-бромтіофен-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 50 (4-бромтіофен-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 (2-бромтіазол-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 (2-бромтіазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
 55 кислоти,  
 [1-етил-1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 ((S)-1-тіазол-2-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової  
 60 кислоти й  
 [(S)-1-(5-метансульфонілтіофен-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-

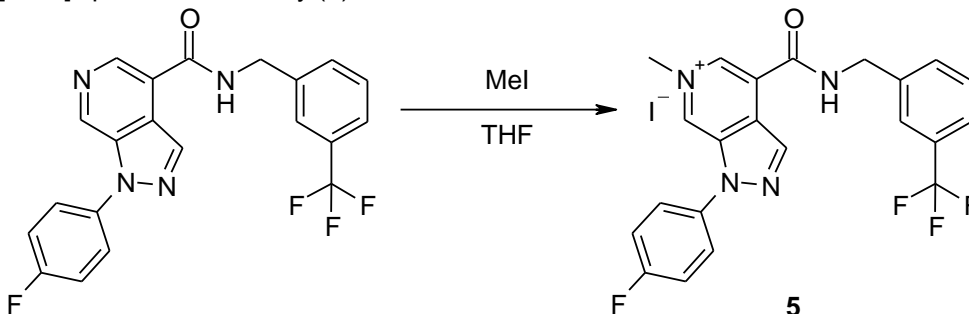
с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 4: Синтез 3-трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-6-окси-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (4)



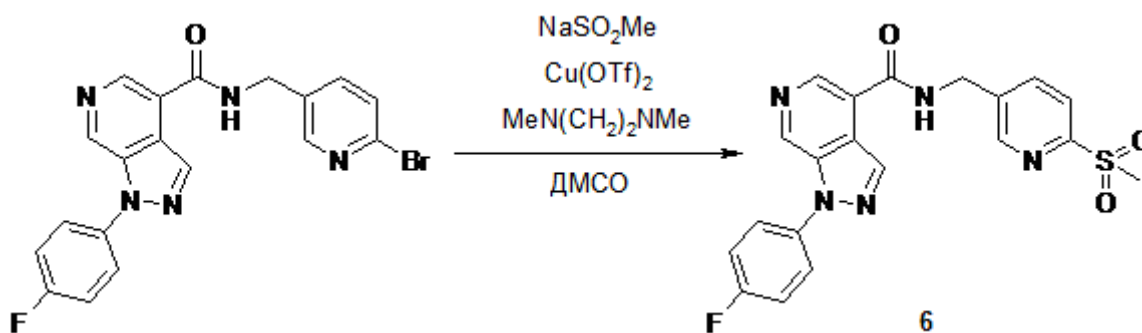
5 До розчину 3-трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,060 г, 0,14 ммоль) в EtOAc (2 мл) додавали 77 % м-хлорпербензойну кислоту (МПБК) (50 мг, 0,2 ммоль). Через 18 год. утворювався осад і суміш розбавляли ефіром (5 мл) і осад збирали фільтруванням, промиваючи ефіром, і одержували шукану сполуку.

10 Приклад 5: Синтез 1-(4-фторфеніл)-6-метил-4-(3-трифторметилбензилкарбамоїл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-6-ійодиду (5)



15 До розчину 3-трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,060 г, 0,14 ммоль) в THF (2 мл) додавали йодметан (0,50 мл, 4,0 ммоль). За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (EtOAc-гексани 4:6). Через 11 днів реакція приводила до утворення білого осаду. Суміш концентрували в потоці азоту й залишок розтирали з ефіром і декількома краплями метанолу й потім додавали гексани. Тверду речовину збирали фільтруванням і одержували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

20 Приклад 6: Синтез (6-метансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (6)



25 У пробірку для мікрохвильової печі, що містить (6-бромпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (62 мг, 0,15 ммоль) у ДМСО (диметилсульфоксид) (1 мл), додавали трифторметансульфонат міді (II) (53 мг, 0,15 ммоль), метансульфінат натрію (24 мг, 0,24 ммоль) і N, N'-диметилетилендіамін (47 мкл, 0,44 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 110 °С протягом 45 хв. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (EtOAc). Потім реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×7 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (3×7 мл), розсолем (7 мл), водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 мл), розсолем (7 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Тверду речовину розтирали з ефіром і одержували шукану сполуку.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 6:

(5-метансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(5-метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(5-метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(R)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[2,2,2-трифтор-1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(R)-1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(R)-1-(3-метансульфоніл-4-метоксифеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(3-метансульфонілфеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

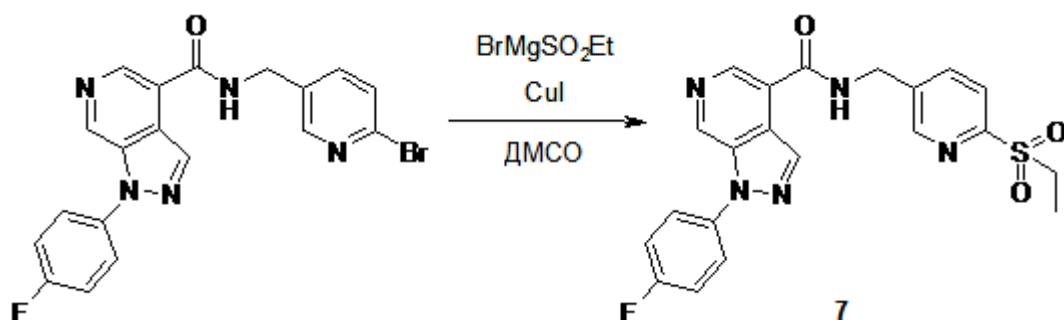
[(S)-1-(3-метансульфонілфеніл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(4-метансульфонілпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(5-метансульфонілтіофен-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й

[(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 7: Синтез (6-етансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (7)



У пробірку для мікрохвильової печі, що містить (6-бромпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (80 мг, 0,2 ммоль) у ДМСО (3 мл) додавали етансульфінатмагнійбромід (122 мг, 0,618 ммоль) (одержували шляхом обробки реактиву Грин'єра, етилмагнійброміду, за допомогою SO<sub>2</sub>), потім йодид міді (210 мг, 1,1 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 130 °С протягом 1 год. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (EtOAc), яка показувала присутність основного нового продукту, більш полярного, ніж вихідний бромід. Реакційну суміш розбавляли спочатку насиченим водним розчином карбонату калію (5 мл) і потім насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл) і

екстрагували за допомогою EtOAc (5×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (3×10 мл), розсолем (3×10 мл), сушили над сульфатом магнію, обробляли активованим вугіллям, фільтрували через діатомову землю й концентрували. Тверду речовину розчиняли в дихлорметані й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю EtOAc-дихлорметан (25:75, потім 1:1, потім 66:34, потім 75:25). Отриману після пропускання через колонку речовину розтирали з ефіром і одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 7:

- (6-циклопропансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 (5-етансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 (2-етансульфонілпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 (2-циклопропансульфонілпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(5-етансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(2-етансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Наступні сполуки також виділяли в ході одержання [(S)-1-(2-етансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти за методиками, описаними у прикладі 7:

- [(S)-1-піридин-4-іл-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.  
 [(S)-1-(5-етансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(2-етансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(6-етансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(6-етансульфонілпіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(2-етансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(6-етансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(6-етансульфонілпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Наступні метилсульфони також одержували за методиками, описаними у прикладі 7, з використанням метансульфінату натрію й CuI у DMSO:

- [(R)-1-(5-метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(5-метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(5-метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(5-метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(6-метансульфонілпіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(6-метансульфонілпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(4-метансульфоніл-3-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,  
 [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-

с]піридин-4-карбонової кислоти,

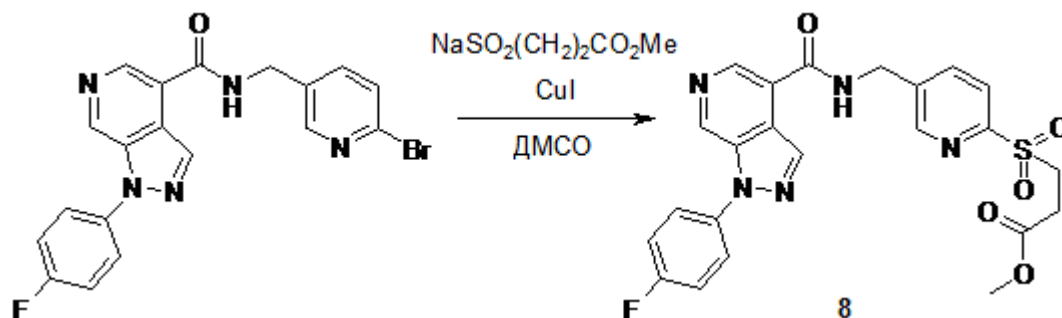
(5-метансульфонілтіофен-2-ілметил)-амід карбонової кислоти,

(4-метансульфонілтіофен-2-ілметил)-амід карбонової кислоти,

(2-метансульфонілтіазол-4-ілметил)-амід карбонової кислоти й

(2-метансульфонілтіазол-5-ілметил)-амід карбонової кислоти.

Приклад 8: Синтез метилового ефіру 3-[5-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-метил]-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти (8)



До розчину (6-бромпіридин-3-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (150 мг, 0,35 ммоль) у ДМСО (2 мл) додавали 3-метокси-3-оксoproпан-1-сульфінат натрію (125 мг, 0,717 ммоль), потім йодид міді (I) (135 мг, 0,708 ммоль). Потім суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 110 °С протягом 35 хв. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (EtOAc), яка показувала присутність основного нового продукту, небагато більш полярного, ніж вихідний бромід. Потім реакційну суміш розбавляли розсолем (10 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (4×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (5×10 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Тверду речовину розчиняли в дихлорметані й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні з використанням EtOAc-дихлорметан (25:75, потім 1:1, потім 75:25). Отриману після пропускання через колонку речовину розтирали з ефіром і одержували шукану сполуку.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 8:

Метилловий ефір 3-[4-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-метил]-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти,

Метилловий ефір 3-[5-(1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти,

Метилловий ефір 3-[5-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти.

Наступні дві сполуки також виділяли в ході одержання метилового ефіру 3-[5-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти за методиками, описаними у прикладі 8:

((S)-1-піридин-3-ілбутил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

3-[5-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонова кислота й

Метилловий ефір 3-[5-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти.

Наступні дві сполуки також виділяли як продукти у ході одержання метилового ефіру 3-[5-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти за методиками, описаними у прикладі 8:

((S)-1-піридин-3-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

3-[5-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонова кислота й

Метилловий ефір 3-[6-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти,

Наступні сполуки також виділяли як продукти у ході одержання метилового ефіру 3-[6-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти за методиками, описаними у прикладі 8:

((S)-1-піридин-2-ілетил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

Метилловий ефір 3-[4-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти й

Метилловий ефір 3-[4-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти,

Наступні сполуки також виділяли в ході одержання метилового ефіру 3-[4-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти за методиками, описаними у прикладі 8:

3-[4-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонова кислота,

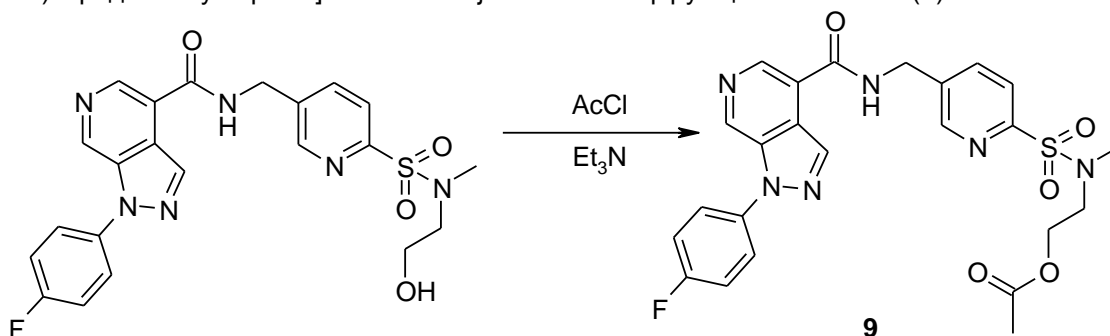
Метилловий ефір 3-[5-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-етил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти й

Метилловий ефір 3-[6-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти,

Наступна сполука також виділяли в ході одержання метилового ефіру 3-[6-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти за методиками, описаними у прикладі 8:

((S)-1-піридин-2-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 9: Синтез 2-[[5-((1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-метил]-піридин-2-сульфоніл]-метиламіно}-етилового ефіру оцтової кислоти (9)



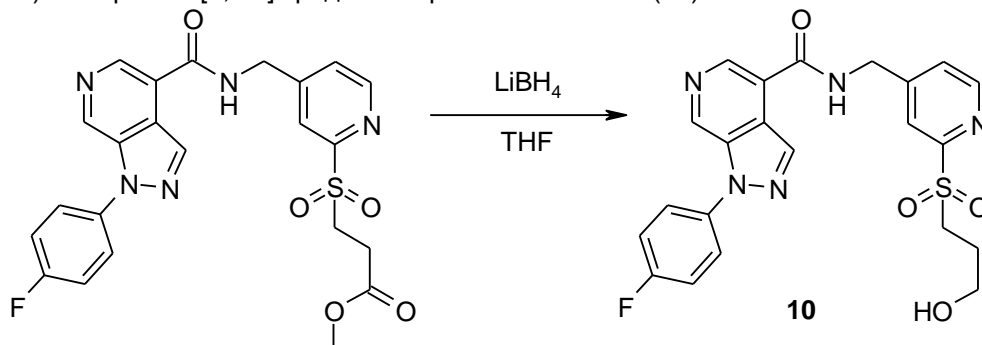
При кімнатній температурі до розчину 4-[(2-гідроксіетил)-метилсульфамойл]-бензиламіду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (50 мг, 0,1 ммоль), Et<sub>3</sub>N (16 мкл, 0,14 ммоль) у дихлорметані додавали ацетилхлорид (0,010 мл, 0,11 ммоль). Через 4 год. суміш розбавляли за допомогою EtOAc і органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, 1 н. водним розчином HCl, водою, розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували й одержували шукану сполуку.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 9:

[1-(1-ацетилпіперидин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й

[1-(1-ацетилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 10: Синтез [2-(3-гідроксипропан-1-сульфоніл)-піридин-4-ілметил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (10)



При кімнатній температурі до розчину метилового ефіру 3-[4-((1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-метил]-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти (33

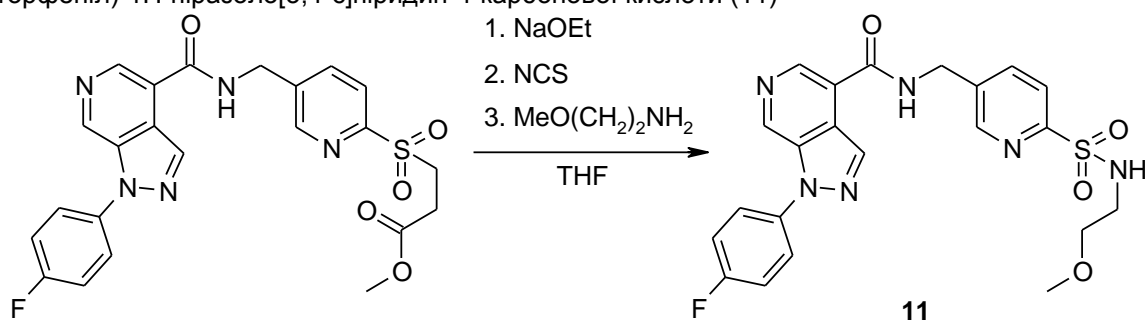


мг, 0,066 ммоль) в THF (5 мл) додавали борогідрид літію (8,6 мг, 0,40 ммоль). Потім суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 1 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, реакцію зупиняли водою (50 мл) і суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл). Органічний шар відокремлювали й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Залишок додатково очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою. Шукані фракції об'єднували й ліофілізували й одержували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 10:

{(S)-1-[2-(3-гідроксипропан-1-сульфоніл)-піридин-4-іл]-етил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 11: Синтез [6-(2-метоксіетилсульфамойл)-піридин-3-ілметил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (11)



До розчину метилового ефіру 3-[5-({1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-метил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти (100 мг, 0,2 ммоль) в THF (5 мл) додавали свіжоприготовлений 8 % розчин етоксиду натрію (200 мкл, 0,2 ммоль) в етанолі. Суміш перемішували протягом 15 хв. і за витратою вихідної речовини стежили за допомогою ТШХ (EtOAc). Потім суміш концентрували досуха в потоці азоту. Суміш повторно розбавляли за допомогою THF і потім додавали N-хлорсукцинімід (55 мг, 0,41 ммоль). Через 15 хв. однієї порцією додавали 2-метоксіетиламін (0,100 мл, 1,15 ммоль). Через 15 хв. суміш розбавляли насиченим розчином хлориду амонію й екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон (2×10 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю метанол-EtOAc (0:100, потім 0,5:99,5, потім 1:99, потім 2:98). Отриману після пропускання через колонку речовину ще раз очищали за допомогою препаративної ТШХ на силікагелі при елюванні сумішшю метанол-EtOAc (1:9). Речовину, зібрану із пластини, розтирали із сумішшю EtOAc-ефір-гексани й одержували шукану сполуку.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 11:

[(S)-1-(6-циклопропілсульфамойл)піридин-3-іл]-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й

[6-(Тетрагідропіран-4-ілсульфамойл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 11, у які вносили наступну зміну: N-хлорсукцинімід замінювали на хлорамін Т:

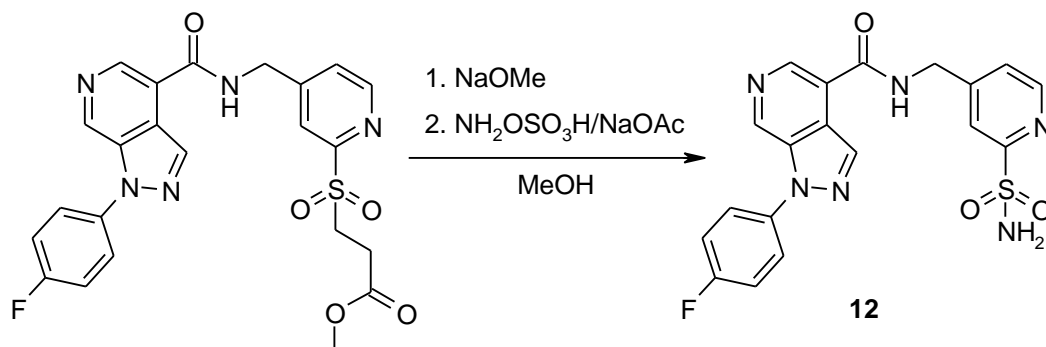
[1-(5-метилсульфамойл)піридин-3-іл]-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й

[(S)-1-(5-метилсульфамойл)піридин-3-іл]-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Наступна сполука також виділяли в ході одержання [(S)-1-(5-метилсульфамойл)піридин-3-іл]-бутил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти за методиками, описаними у прикладі 11:

5-((S)-1-[(1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутил)-піридин-3-сульфонова кислота.

Приклад 12: Синтез (2-сульфамойл)піридин-4-ілметил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (12)

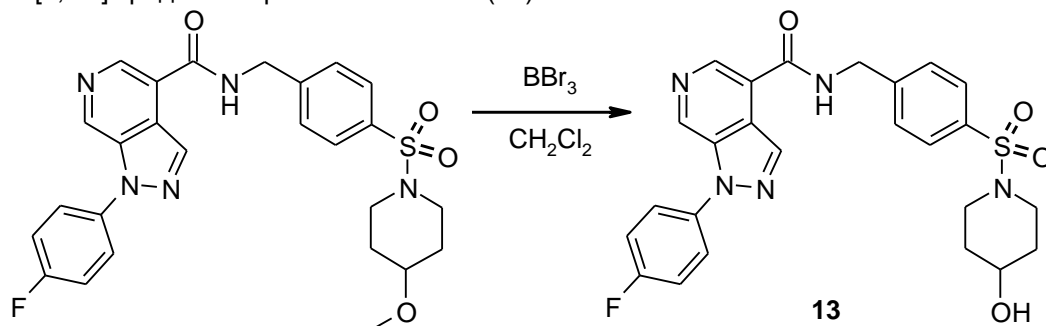


Розчин метилового ефіру 3-[4-((1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл)-аміно)-метил]-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти (37 мг, 0,07 ммоль) у ДМСО (1 мл) додавали до свіжоприготовленого 15 % розчину метоксиду натрію (28 мкл, 0,08 ммоль) у метанолі. Через 15 хв. суміш поміщали в баню з льодом і додавали розчин N-гідроксиамін-О-сульфонової кислоти (168 мг, 1,49 ммоль) і ацетату натрію (97 мг, 1,2 ммоль) у воді (4 мл). Потім баню з водою видаляли. Через 60 год. суміш розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) і водою (20 мл) і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (4×20 мл, до pH = 5), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані. Отриману після пропускання через колонку речовину розтирали з ефіром (3 рази), фільтрували й сушили у вакуумі й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 12:

15	[1-(5-сульфамойлпіридин-3-іл)-бутил]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
	[(S)-1-(5-сульфамойлпіридин-3-іл)-бутил]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
	[(S)-1-(5-сульфамойлпіридин-3-іл)-етил]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
20	[(S)-1-(5-сульфамойлпіридин-3-іл)-пропіл]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
	[(S)-1-(6-сульфамойлпіридин-2-іл)-пропіл]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
25	[(S)-1-(2-сульфамойлпіридин-4-іл)-пропіл]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
	[(S)-1-(2-сульфамойлпіридин-4-іл)-етил]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
30	[(S)-1-(6-сульфамойлпіридин-2-іл)-етил]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 13: Синтез 4-(4-гідроксипіридин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (13)



До охолодженого (-78 °C) розчину 4-(4-метоксипіридин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,080 г, 0,15 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали 1 М розчин триброміду бору (0,2 мл, 0,2 ммоль) у дихлорметані. Суміші давали нагрітися до кімнатної температури. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ і РХ-МС, які показували неповне перетворення в продукт. Додавали додаткову кількість триброміду бору (0,4 мл, 0,4 ммоль). Через 30 хв. реакцію зупиняли насиченим водним

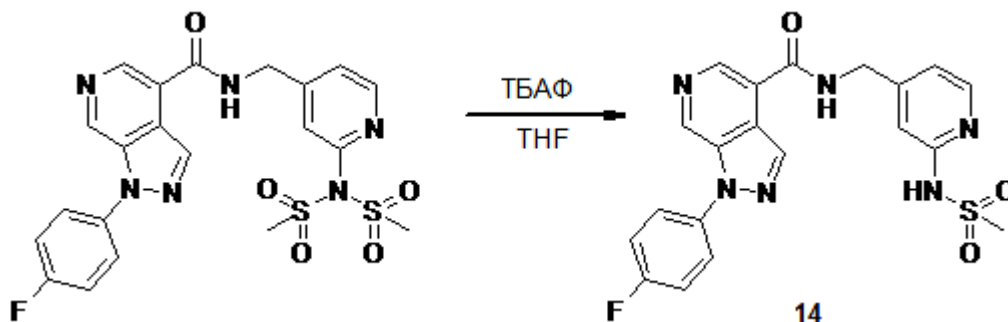
розчином бікарбонату натрію й потім суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (3×5 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в градієнтному режимі з використанням 0-30 % ацетонітрилу в EtOAc і одержували

шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 13:

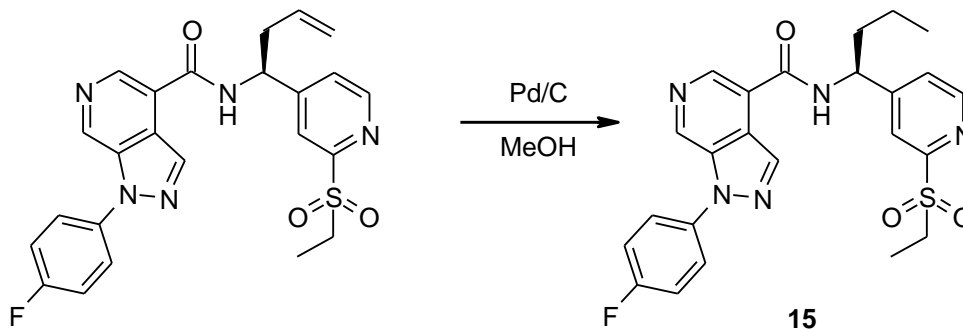
[(S)-1-(4-гідрокси-3-метансульфонілфеніл)-бутил]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
[(R)-1-(4-гідрокси-3-метансульфонілфеніл)-бутил]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
[6-(2-гідроксіетилсульфоаміл)-піридин-3-ілметил]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
[(S)-1-(4-гідрокси-3-метансульфонілфеніл)-пропіл]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
[(S)-1-(3-гідрокси-4-метансульфонілфеніл)-пропіл]-амід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,
3-гідрокси-4-метансульфонілбензиламід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й
2-гідрокси-4-метансульфонілбензиламід	1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 14: Синтез (2-метансульфоніламінопіридин-4-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (14)



Розчин (2,2-біс-метансульфоніламінопіридин-4-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (36 мг, 0,069 ммоль) в THF (1 мл) додавали до 1 М розчину тетра-н-бутиламонійфториду (347 мкл, 0,347 ммоль) в THF і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 1 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (15 мл) і суміш розбавляли за допомогою EtOAc (15 мл). Органічну фазу відокремлювали й промивали за допомогою NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), розсолем (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані й одержували шукану сполуку у вигляді твердої речовини.

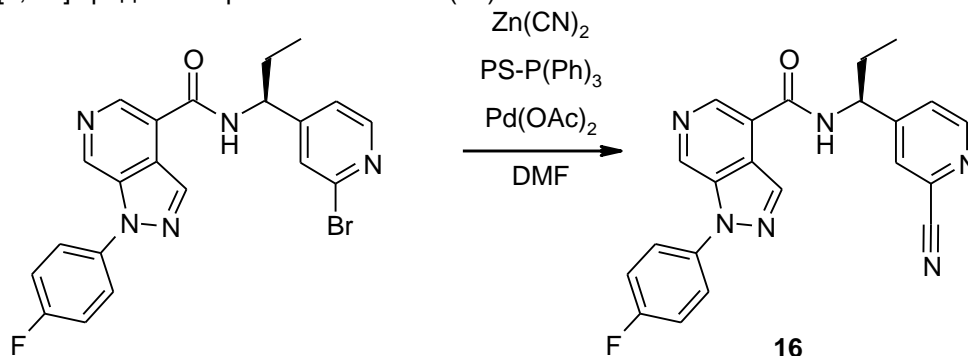
Приклад 15: Синтез [(S)-1-(2-етансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (15)



Розчин [(S)-1-(2-етансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (136 мг, 0,284 ммоль) в MeOH (30 мл) гідрували над 10 % Pd/C в апарату для гідрування в безперервному потоці (умови: заповнення тільки за допомогою H<sub>2</sub>, швидкість потоку 1 мл/хв., 30 °C, 1 атм.). Розчин концентрували у вакуумі й очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою в градієнтному режимі протягом 20 хв. із

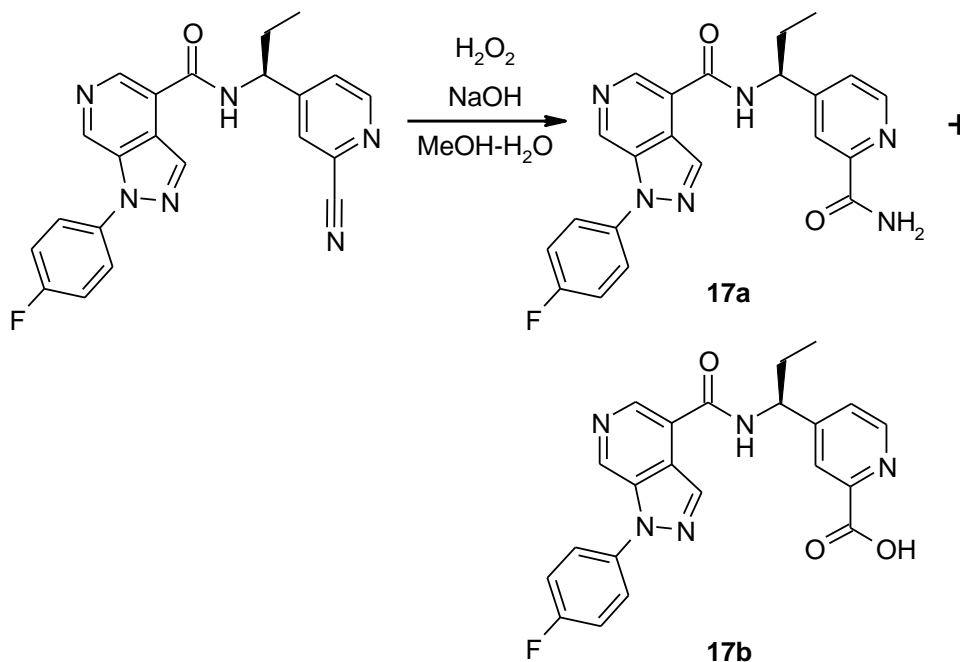
використанням 5-95 % ацетонітрилу (0,1 % TFA) у воді (0,1 % TFA) (швидкість потоку = 25 мл/хв.). Шукані фракції об'єднували, нейтралізували насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували й одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

Приклад 16: Синтез [(S)-1-(2-ціанопіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (16)



Посудину для мікрохвильової печі, що містить [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,10 г, 0,22 ммоль), ПС (полістирол)-трифенілфосфін (20 мг, 0,04 ммоль), ацетат паладію (II) (5 мг, 0,02 ммоль), ціанід цинку (26 мг, 0,22 ммоль) і DMF (2 мл), нагрівали в мікрохвильовій печі при 140 °С. Через 30 хв. додавали додаткову кількість ціаніду цинку (25 мг, 0,22 ммоль) і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140 °С. Через 30 хв. суміш фільтрували, промиваючи діетиловим ефіром. Фільтрат розбавляли ефіром і промивали водою (2×40 мл) і розсолем (40 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою. Отримані після виходу із колонки шукані фракції концентрували, розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували дихлорметаном (2×25 мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували й одержували шукану сполуку.

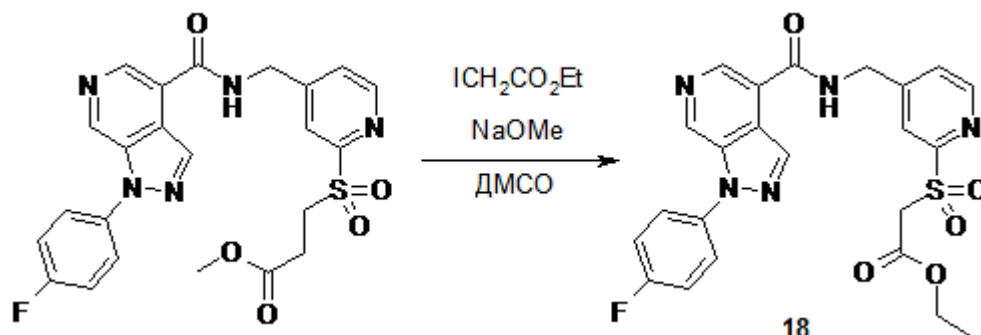
Приклад 17: Синтез [(S)-1-(2-карбамоїлпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (17a) і 4-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-піридин-2-карбонової кислоти (17b)



До суміші 30 % водного розчину пероксиду водню (1 мл), 1 н. водного розчину NaOH (3 мл) і метанолу (1 мл) додавали [(S)-1-(2-ціанопіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (40 мг, 0,1 ммоль). Через 4 год. реакційну суміш концентрували й розчиняли в ДМСО (0,5 мл), суміші ацетонітрил-вода (1 мл), фільтрували й

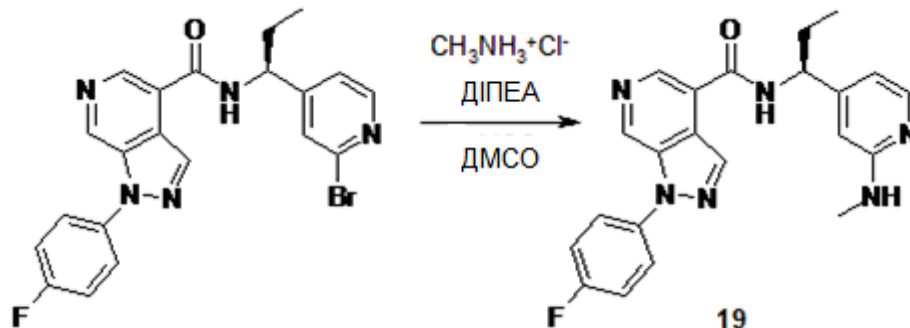
очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою. Шукані фракції, що містять амід, концентрували, розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Шукані фракції, що містять карбонову кислоту, концентрували й одержували шукані сполуки.

5      Приклад 18: Синтез етилового ефіру [4-({[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-метил)-піридин-2-сульфоніл]-оцтової кислоти (18)



Розчин метилового ефіру 3-[4-({[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-метил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти (200 мг, 0,4 ммоль) у ДМСО (5 мл) обробляли 15 % розчином метоксиду натрію в метанолі (150 мкл, 0,42 ммоль). Через 15 хв. суміш охолоджували (баня з водою) і додавали етильодацетат (50 мкл, 0,42 ммоль), потім баню з водою видаляли. Через 18 год. суміш розбавляли за допомогою EtOAc (30 мл) і водою (30 мл) і органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в градієнтному режимі з використанням 0-6 % метанолу в дихлорметані. Отриману після пропускання через колонку речовину двічі розтирали з ефіром, фільтрували й сушили у вакуумі й одержували шукану сполуку у вигляді жовтуватого-коричневої твердої речовини.

15      Приклад 19: Синтез [(S)-1-(2-метиламінопіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (19)

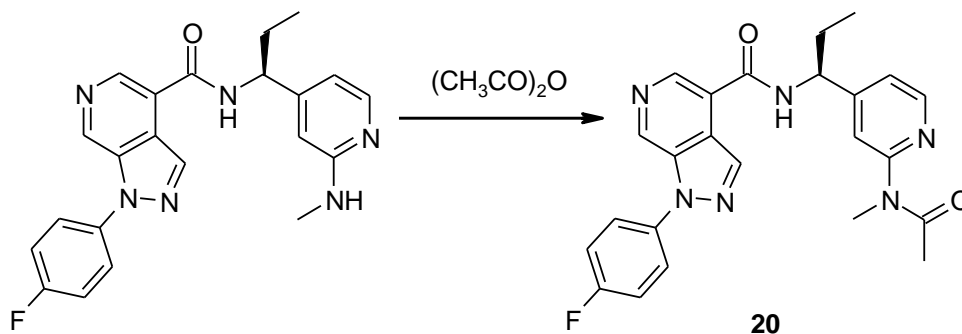


Герметизовану пробірку, що містить [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,10 г, 0,22 ммоль), метиламінгідрохлорид (45 мг, 0,67 ммоль) і ДІПЕА (203 мкл, 1,17 ммоль) у ДМСО (2 мл), нагрівали при 160 °С. Через 16 год. реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (5×10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні з використанням 10 % метанолу в дихлорметані й одержували шукану сполуку.

30      Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 19, у які вносили наступну зміну: хлорпіридин вводили в реакцію з морфоліном під час відсутності ДІПЕА:

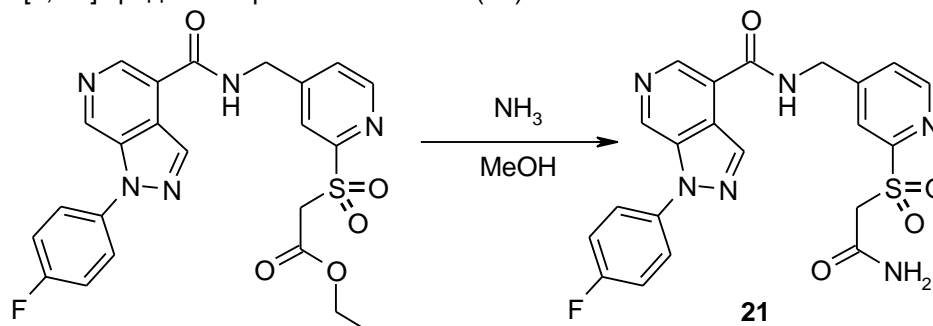
[(S)-1-(2-морфолін-4-ілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

35      Приклад 20: Синтез {(S)-1-[2-(ацетилметиламіно)-піридин-4-іл]-пропіл}-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (20)



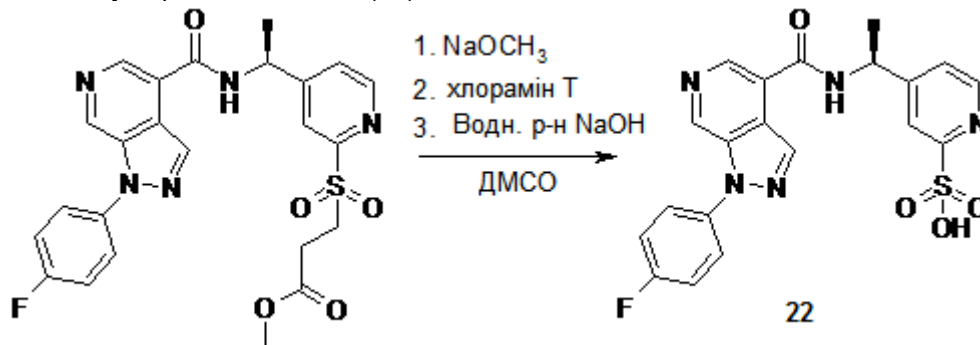
Суміш [(S)-1-(2-метиламінопіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (20 мг, 0,05 ммоль) і оцтового ангідриду (2,0 мл, 21 ммоль) нагрівали при 60 °С. Через 4 год. суміш розбавляли 1 н. водним розчином NaOH. Через 20 хв. суміш екстрагували дихлорметаном, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані й одержували шукану сполуку.

Приклад 21: Синтез (2-карбамоїлметансульфонілпіридин-4-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (21)



У герметизованій пробірці розчин етилового ефіру [4-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-метил]-піридин-2-сульфоніл]-оцтової кислоти (40 мг, 0,08 ммоль) в 7 н. розчині аміаку в метанолі (345 мкл, 2,41 ммоль) нагрівали при 100 °С. Через 6 год. суміш охолоджували до кімнатної температури й отриманий осад збирали фільтруванням. Тверду речовину очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою (колонка C18, швидкість потоку = 25 мл/хв.) у градієнтному режимі протягом 20 хв. із використанням 5-95 % ацетонітрилу (0,1 % TFA) у воді (0,1 % TFA). Отримані після виходу із колонки шукані фракції об'єднували й нейтралізували насиченим водним розчином бікарбонату натрію, концентрували й екстрагували 10 % розчином метанолу в дихлорметані (3×30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Тверду речовину розтирали з метанолом (3×1 мл), фільтрували й сушили й одержували шукану сполуку.

Приклад 22: Синтез 4-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-етил)-піридин-2-сульфонової кислоти (22)



При кімнатній температурі до розчину метилового ефіру 3-[4-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти (120 мг, 0,23 ммоль) у ДМСО (1,7 мл) додавали свіжоприготовлений 14 % розчин метоксиду натрію в метанолі (90 мкл, 0,23 ммоль). За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ. Через 10 хв. додавали натрієву сіль N-хлор-п-толуолсульфонаміду (хлорамін Т) (106 мг, 0,465 ммоль). Суміш

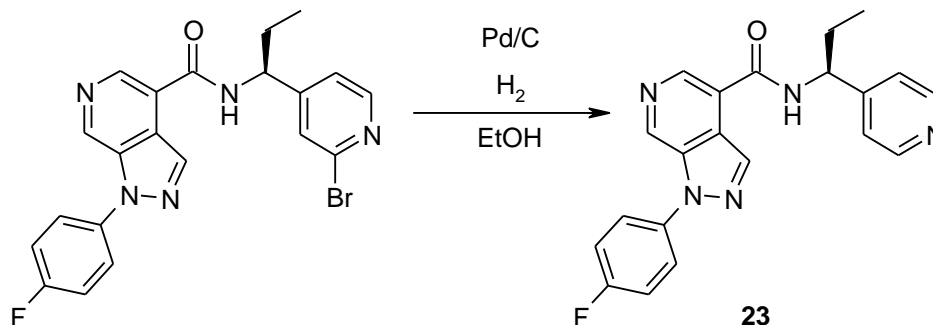
перемішували протягом 20 хв. і потім додавали 1 н. водний розчин гідроксиду натрію (0,3 мл). Суміш перемішували протягом ночі, ВЕРХ-МС показувала утворення шуканого продукту й сульфонілхлориду. Додавали додаткову кількість 1 н. водного розчину NaOH (0,2 мл). Через 1 год. суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в ДМСО (2,3 мл), потім розбавляли водою (0,3

5

мл) і фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою (колонка Sunfire Prep C18 OBD 5 мкм, 30×150 мм) у градієнтному режимі з використанням 15-85 % ацетонітрилу у воді (0,1 % TFA). Отриману після пропускання через колонку тверду речовину промивали ефіром і гексанами й збирали фільтруванням і одержували шукану сполуку.

10

Приклад 23: Синтез ((S)-1-піридин-4-ілпропіл)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (23)



Суміш [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (165 мг, 0,363 ммоль) і 10 % паладію на вугіллі (77 мг) в етанолі (10 мл) поміщали в атмосферу водню (що подається з балона) при тиску, що дорівнює 1 атм. Через 16 год. додавали діатомову землю (300 мг) і суміш фільтрували через діатомову землю й концентрували й одержували масло. Неочищену речовину розчиняли в суміші ацетонітрилу й води складу 4:1 і очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою. Отримані після виходу із колонки шукані фракції концентрували для видалення ацетонітрилу, розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію й концентрували й одержували шукану сполуку.

15

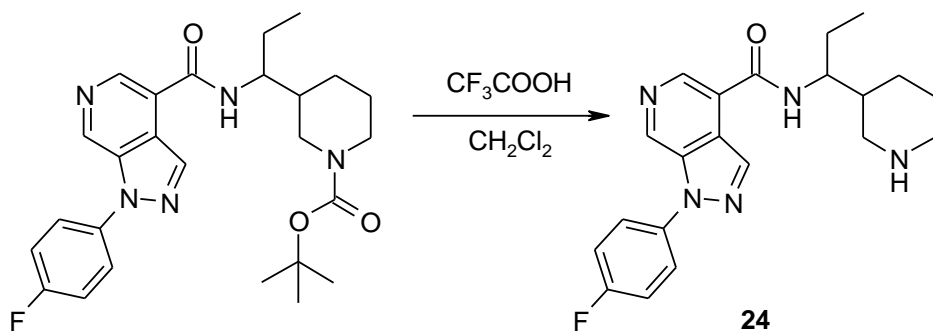
20

Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 23, з використанням у реакції етанолу як розчинник:

((S)-1-тіофен-2-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

25

Приклад 24: Синтез (1-піперидин-3-ілпропіл)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (24)



До трет-бутилового ефіру 3-(1-((1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл)-аміно)-пропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти (1,1 г, 2,3 ммоль) додавали 10 % розчин трифтороцтової кислоти в дихлорметані (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й за перебігом реакції стежили за допомогою ВЕРХ-МС, яка показувала неповне перетворення в продукт. Додавали додаткову кількість трифтороцтової кислоти (1 мл). Суміш перемішували доти, поки ВЕРХ-МС не показувала, що вихідна речовина витрачена. Суміш концентрували у вакуумі й залишок розбавляли за допомогою EtOAc (100

30

35

40

мл), підлугувували насиченим водним розчином бікарбонату натрію (pH = 10), промивали розсолем і сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Порцію неочищеної речовини очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою (колонка Sunfire PrepC18 OBD 5 мкм, 30×150 мм) при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 15-85 % ацетонітрилу у воді (0,1 % TFA). Отримані після виходу із колонки фракції концентрували для видалення ацетонітрилу, підлугувували насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували за

допомогою EtOAc. Органічні шари сушили й концентрували й одержували шукану сполуку у вигляді білої спіненої речовини.

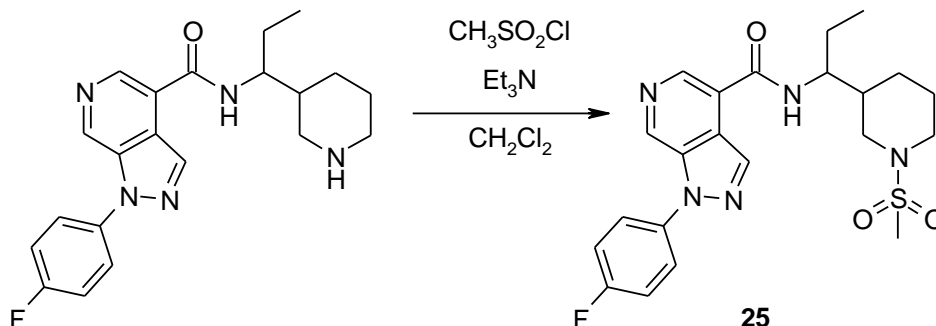
Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 24:

(1-піперидин-4-ілпропіл)-амід

1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової

кислоти.

Приклад 25: Синтез [1-(1-метансульфонілпіперидин-3-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (25)



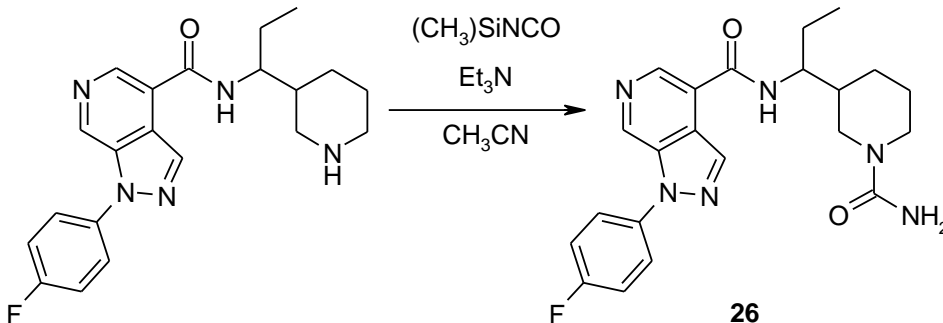
До розчину (1-піперидин-3-ілпропіл)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,10 г, 0,26 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (58 мкл, 0,42 ммоль) у дихлорметані (3 мл) додавали метансульфонілхлорид (31 мкл, 0,39 ммоль). Через 18 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію й каламутну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-95 % EtOAc у гексанах і одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 25:

[1-(1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід

1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 26: Синтез [1-(1-карбамоїлпіперидин-3-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (26)



До розчину (1-піперидин-3-ілпропіл)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,10 г, 0,26 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) додавали Et<sub>3</sub>N (79 мкл, 0,79 ммоль), потім 85 % розчин триметилсилілізоціанату (125 мкл, 0,784 ммоль). Через 4 год. каламутну суміш фільтрували й спроби кристалізувати тверду речовину виявилися безуспішними. Тверду речовину й фільтрат об'єднували й розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

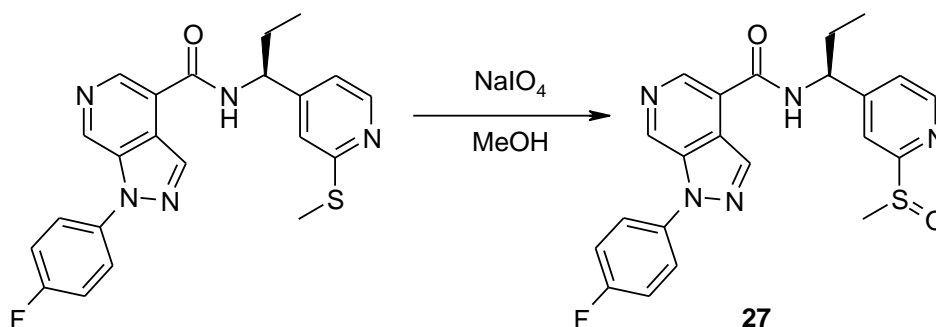
Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 26:

[1-(1-карбамоїлпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід

1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

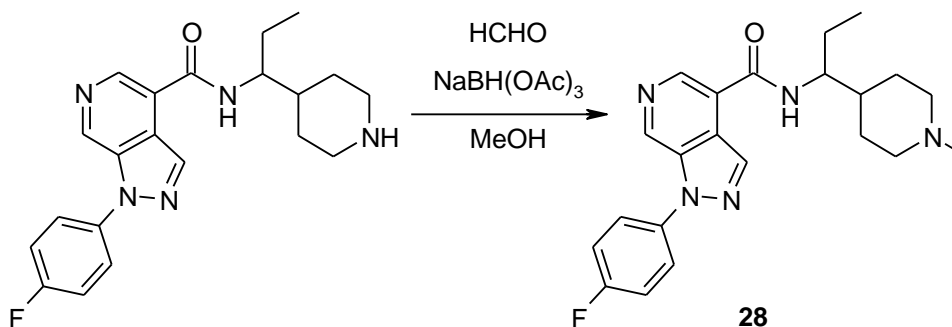
Приклад 27: Синтез [(S)-1-(2-метансульфінілпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (27)





До розчину [(S)-1-(2-метилсульфанілпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,10 мг, 0,24 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали водний розчин періодату натрію (51 мг, 0,24 ммоль). Через 1,5 год. тверда речовина осаджувалася й додавали додаткову кількість MeOH (3 мл). Через 5 днів суміш концентрували й піддавали розподілу між водою (5 мл) і EtOAc (50 мл). Органічну фазу відокремлювали й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою (колонка Sunfire PrepC18 OBD 5 мкм, 30×150 мм) при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 15-75 % ацетонітрилу у воді (0,1 % TFA). Отримані після виходу із колонки фракції концентрували для видалення ацетонітрилу, підлугували насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 28: Синтез [1-(1-метилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (28)

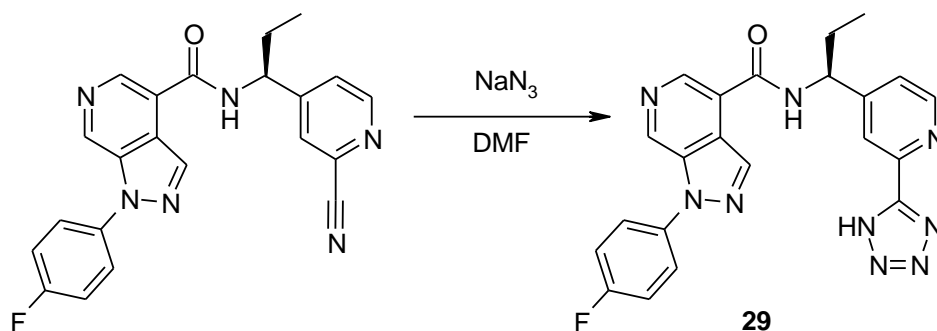


До розчину (1-піперидин-4-ілпропіл)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,10 мг, 0,26 ммоль) і 37 % водного розчину формальдегіду (157 мкл, 2,1 ммоль) в MeOH (3 мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (83 мг, 0,39 ммоль). Через 2 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою (колонка Sunfire PrepC18 OBD 5 мкм 30×150 мм) при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 5-75 % ацетонітрилу у воді (0,1 % TFA). Отримані після виходу із колонки фракції концентрували для видалення ацетонітрилу, підлугували насиченим водним розчином карбонату натрію й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили й концентрували й одержували шукану сполуку.

Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 27:

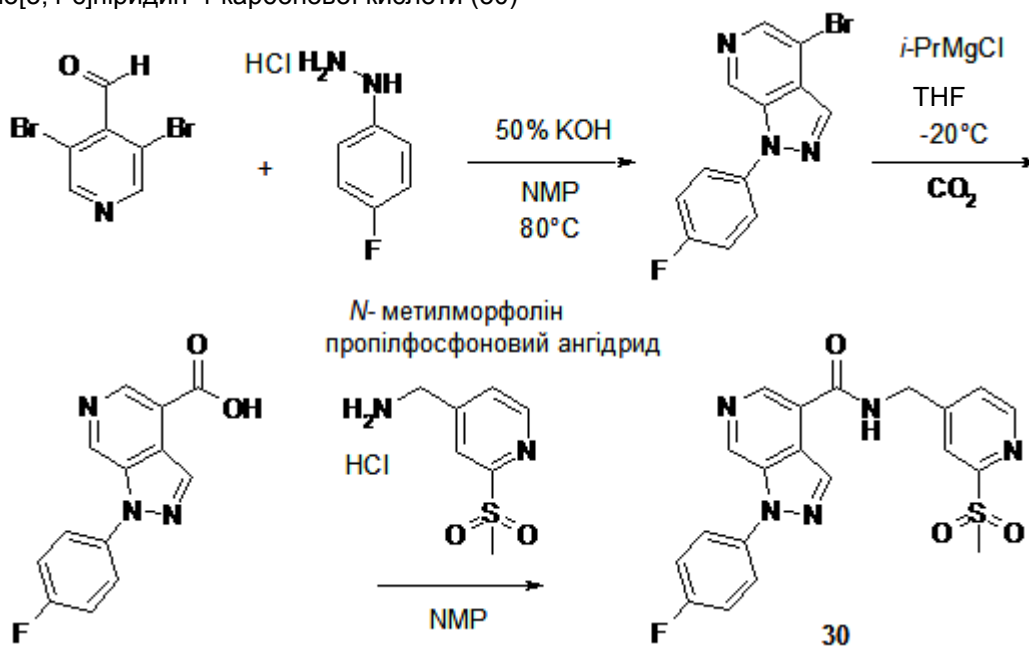
[1-(1-метилпіперидин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 29: Синтез {(S)-1-[2-(1H-тетразол-5-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (29)



У герметизовану пробірку поміщали [(S)-1-(2-ціанопіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (75 мг, 0,19 ммоль), азид натрію (37 мг, 0,58 ммоль) і DMF (1 мл) і нагрівали при 120 °С. Через 16 год. реакційну суміш розбавляли сумішшю ацетонітрилу й води складу 4:1, фільтрували й очищали за допомогою хроматографії із оберненою фазою. Отримані після виходу із колонки шукані фракції концентрували й розчиняли в дихлорметані. Органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували шукану сполуку.

Приклад 30: Синтез (2-метансульфонілпіридин-4-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (30)



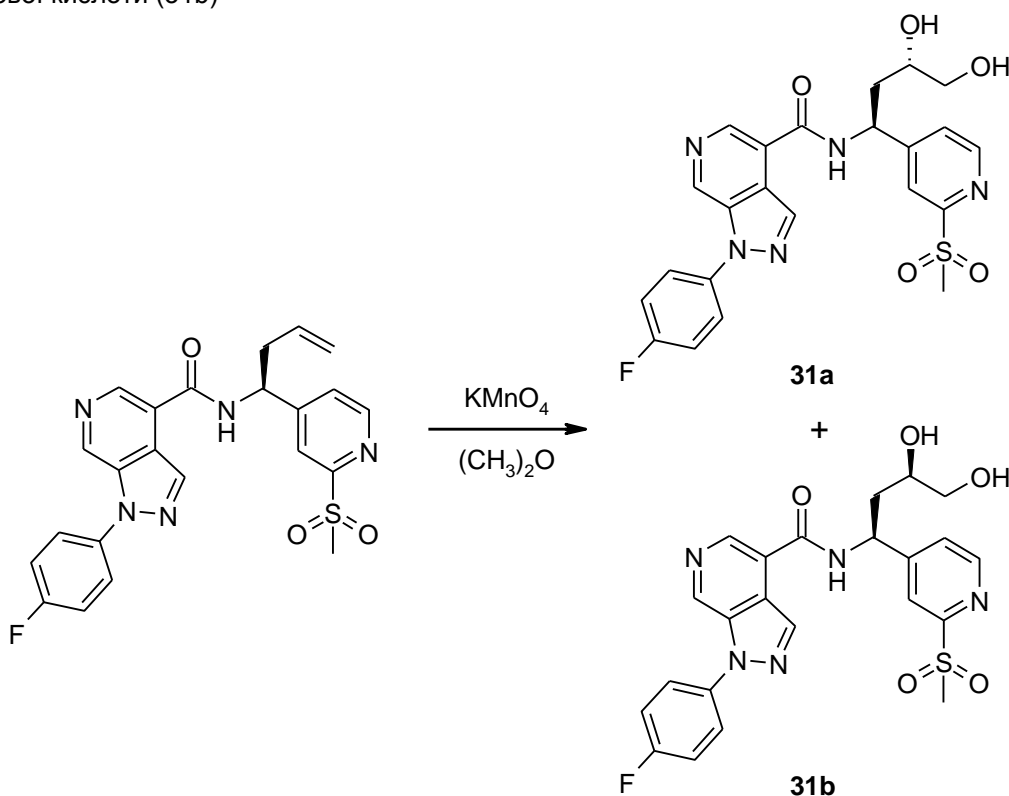
У колбу об'ємом 1 л поміщали 3,5-дібромпіридин-4-карбоксальдегід (50,0 г, 188,7 ммоль, 1,0 екв.) і 4-фторфенілгідразингідрохлорид (31,0 г, 190,7 ммоль, 1,01 екв.). Додавали NMP (250 мл) і отриману суспензію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. Водний розчин KOH готували з 85 % гранул KOH (27,4 г, 415,2 ммоль, 2,2 екв.) і води (27,4 мл) і цей розчин KOH додавали до реакційної суміші. Суміш нагрівали до 80 °С і витримували при цій же температурі протягом 30-60 хв. Потім при 80 °С додавали воду (250 мл) і отриману суспензію протягом 4-16 год. охолоджували до температури навколишнього середовища. Завись фільтрували, тверду речовину промивали водою й сушили в сушильній шафі у вакуумі й одержували 4-бром-1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини, 51,5 г, чистота за даними ВЕРХ 99,3 % (за площею піка), вихід 93 %.

У колбу об'ємом 1 л поміщали 4-бром-1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин (50,0 г, 171,1 ммоль, 1 екв.) і THF (300 мл). Завись охолоджували до -20 °С. Додавали розчин *i*-PrMgCl (128,2 мл, 256,4 ммоль, 2,0 М в THF, 1,5 екв.) з такою швидкістю, щоб температура залишалася нижче -10 °С. Суміш витримували при -10 °С протягом 3 год. Потім через реакційну суміш пропускали CO<sub>2</sub> доти, поки температура не підвищувалася до максимальної й потім починала знижуватися. Температуру доводили до 22 °С і додавали *i*-PrOAc (325 мл). Водний розчин HCl готували з концентрованої HCl (55 мл) і води (195 мл). До реакційної суміші додавали приблизно 10 мл цього розчину HCl до встановлення pH 6-7. Потім суміш нагрівали до 55 °С і

додавали, що залишився, ~240 мл, розчин HCl. Суміш протягом 1 год. охолоджували до температури навколишнього середовища й витримували при цій же температурі протягом 1 год. Потім суміш фільтрували й тверду речовину промивали водою й за допомогою i-PrOAc. Тверду речовину сушили в сушильній шафі у вакуумі й одержували 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-  
 5 с]піридин-4-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини, 38,4 г, чистота 90 мас. %, вихід 79 %.

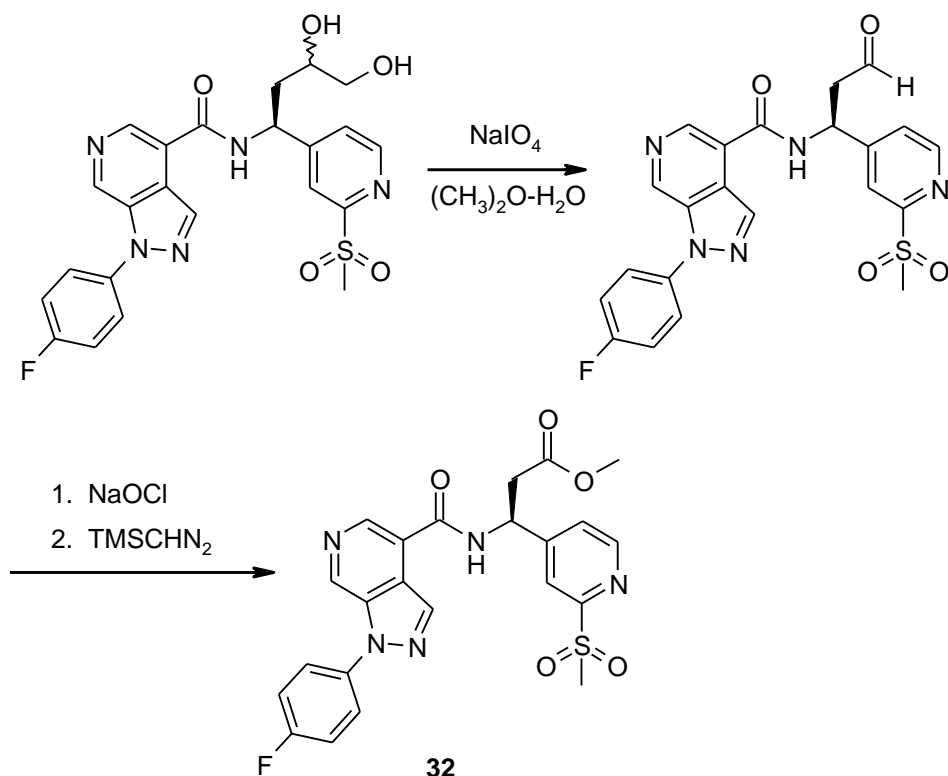
У колбу об'ємом 250 мл поміщали 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонову кислоту (10,0 г, 33,9 ммоль, 87,2 мас. %, 1,0 екв.), (2-(метилсульфоніл)піридин-4-іл)метанамінгідрохлорид (8,54 г, 37,3 ммоль, 97,3 мас. %, 1,10 екв.), NMP (30 мл) і на закінчення  
 10 N-метилморфолін (18,6 мл, 169,5 ммоль, 5,0 екв.). До цієї суспензії додавали пропілфосфоновий ангідрид (23,97 мл, 40,68 ммоль, 50 мас. % розчин в EtOAc, 1,2 екв.). Потім суміш нагрівали до 60 °C і витримували при цій же температурі протягом 1 год. Додавали воду (80 мл) і суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й витримували протягом 1 год. Суміш фільтрували, тверду речовину промивали водою й потім сушили в  
 15 сушильній шафі у вакуумі й одержували шукану сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини, 12,7 г, чистота за даними ВЕРХ >99,5 % (за площею піка), вихід 88 %.

Приклад 31: Синтез [(1S, 3S)-3,4-дигідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (31a) і [(1S, 3R)-3,4-дигідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 20 карбонової кислоти (31b)



При кімнатній температурі до розчину [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (1,07 г, 2,30 ммоль) в ацетоні (20 мл) і воді (7 мл) додавали  $\text{KMnO}_4$  (472 мг, 2,99 ммоль). Через 28 год. суміш  
 25 розбавляли ацетоном і фільтрували через діатомову землю й концентрували. Потім суміш розчиняли в EtOAc (50 мл) і фільтрували через найлоновий фільтр Acrodisc з отворами розміром 0,45 мкм, і концентрували. Неочищену суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані й одержували шукані сполуки у вигляді окремих діастереоізомерів. Визначали можливу  
 30 конфігурацію C(3)...

Приклад 32: Синтез метилового ефіру (S)-3-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-3-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіонової кислоти (32)

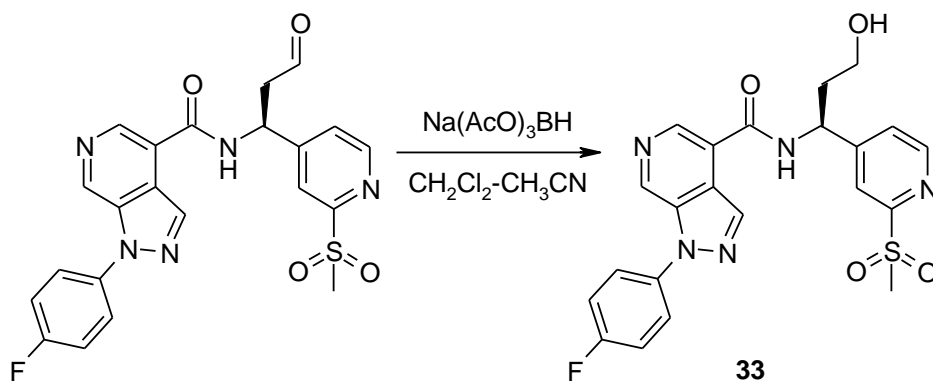


При кімнатній температурі до розчину [(S)-3,4-дигідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,710 г, 1,42 ммоль) в ацетоні (18 мл) і воді (9 мл) додавали  $\text{NaIO}_4$  (608 мг, 2,84 ммоль). Через 18 год. суміш фільтрували через діатомову землю, промиваючи ацетоном (3×20 мл). Ацетон видаляли у вакуумі й водний шар розбавляли розсолем (50 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували й випарювали й одержували [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-3-оксипропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без очищення.

При кімнатній температурі до розчину [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-3-оксипропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,10 г, 0,21 ммоль) і 2-метил-2-бутену (147 мкл, 1,39 ммоль) у трет-бутанолі (1 мл) додавали 80 % розчин хлориту натрію (31 мг, 0,28 ммоль) і моногідрат дигідрофосфату натрію (38 мг, 0,28 ммоль) у воді (400 мкл) (у ході додавання відбувалося виділення тепла). Суміш перемішували протягом ночі й потім концентрували у вакуумі, підкисляли 1 н. водним розчином  $\text{HCl}$  ( $\text{pH} = 2$ ), розбавляли розсолем (25 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували (S)-3-{[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-3-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіонову кислоту, яку використовували без додаткового очищення.

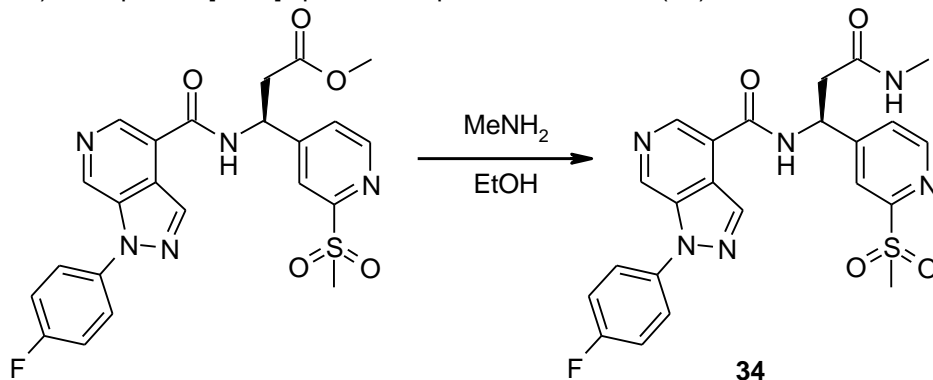
До суспензії (S)-3-{[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-3-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіонової кислоти в метанолі (1 мл) і бензолі (4 мл) додавали 2 М розчин (триметилсиліл)діазометану в гексанах (126 мкл, 0,252 ммоль). Через 10 хв. суміш ставала однорідною й отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі й залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в градієнтному режимі з використанням 0-8 % метанолу в дихлорметані й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 33: Синтез [(S)-3-гідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (33)



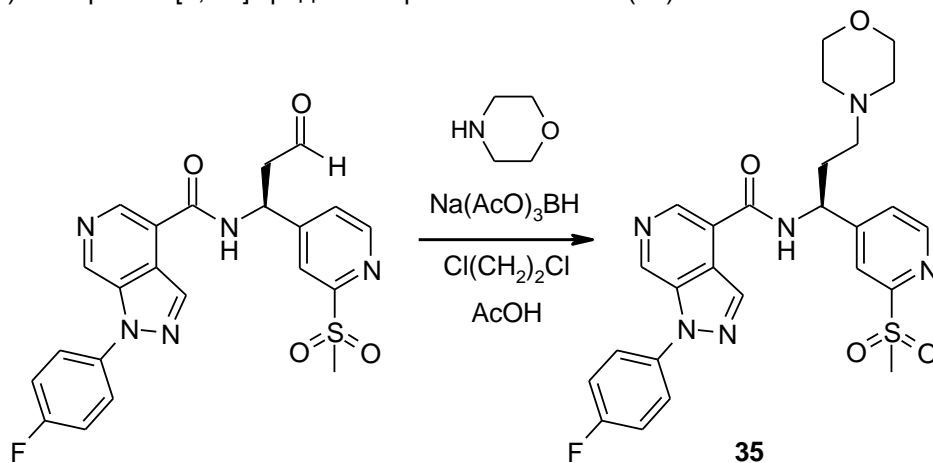
При кімнатній температурі до розчину [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-3-оксопропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,10 мг, 0,21 ммоль) у суміші дихлоретану й CH<sub>3</sub>CN складу 9:1 (5 мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (181 мг, 0,854 ммоль). Через 36 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) і водний шар екстрагували дихлорметаном (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Маслоподібний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в градієнтному режимі з використанням 0-8 % метанолу в дихлорметані й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 34: Синтез [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-2-метилкарбамоїлетил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (34)



У герметизованій пробірці розчин метилового ефіру (S)-3-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-3-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіонової кислоти (40 мг, 0,08 ммоль) в 33 % розчині метиламіну в етанолі (0,300 мл, 2,41 ммоль) нагрівали при 80 °С. Через 16 год. суміш охолоджували до 0 °С і фільтрували. Тверду речовину промивали холодним MeOH (3×0,5 мл) і сушили й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 35: Синтез [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-3-морфолін-4-ілпропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (35)



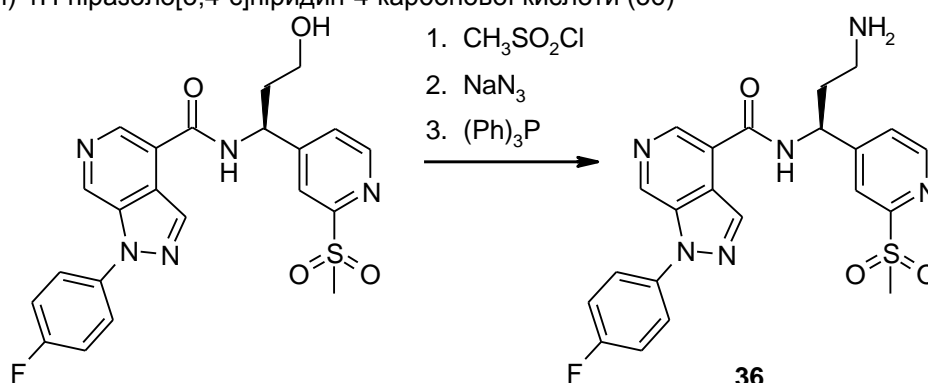
Розчин [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-3-оксопропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (40 мг, 0,09 ммоль) і морфоліну (15 мкл, 0,17 ммоль) у дихлоретані (2 мл) перемішували протягом 30 хв. Потім суміш підкисляли (pH = 4)

оцтовою кислотою (9 мкл, 0,2 ммоль) і потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (36 мг, 0,17 ммоль). Через 2 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (3×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Маслоподібний залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в EtOAc. Отриману після пропускання через колонку тверду речовину ще раз очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою в градієнтному режимі протягом 20 хв. із використанням 5-95 % MeCN (0,1 % TFA) в H<sub>2</sub>O (0,1 % TFA) (швидкість потоку = 25 мл/хв.). Отримані після виходу із колонки шукані фракції підлюговували насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2 мл), концентрували до об'єму, рівного половині вихідного, і екстрагували за допомогою EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 35:

{(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-3-[(2-метоксіетил)-метиламіно]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти

Приклад 36: Синтез [(S)-3-аміно-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (36)

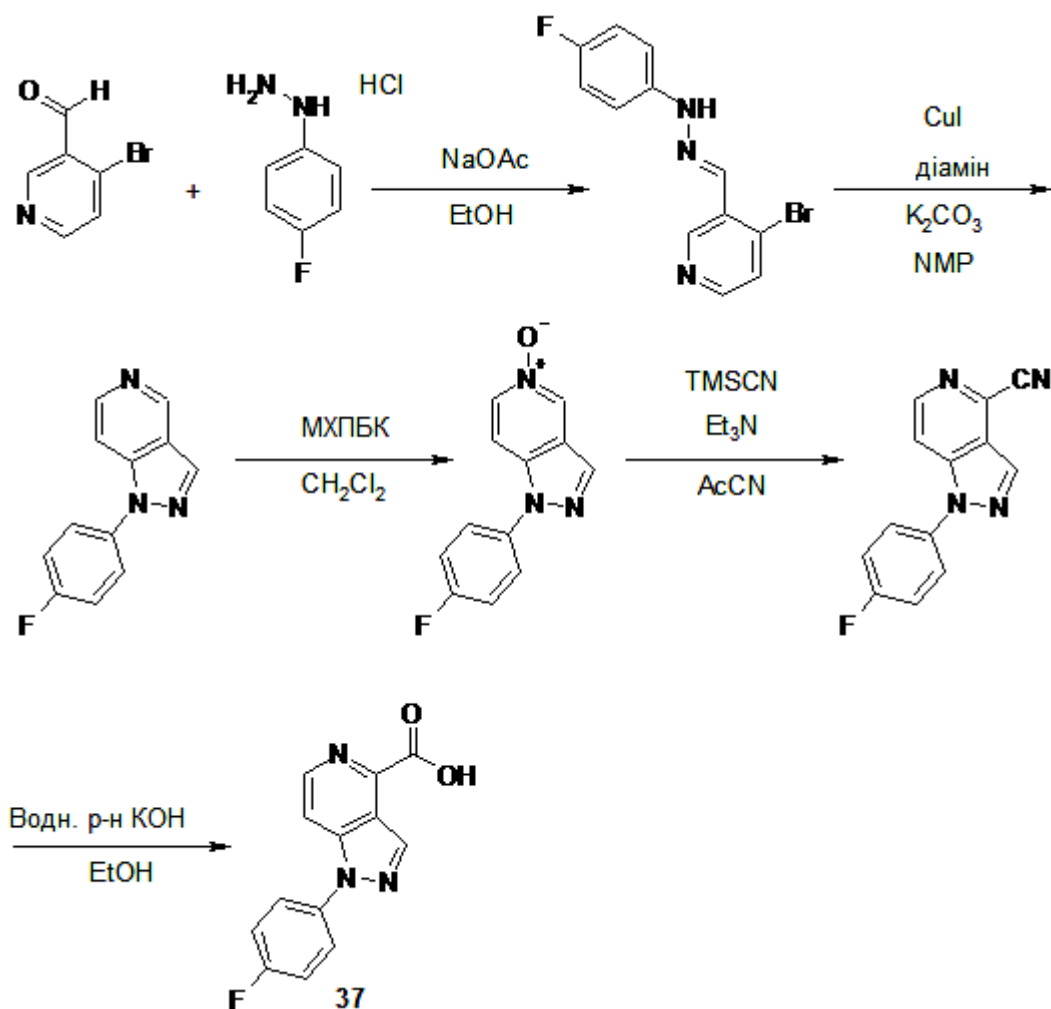


Розчин [(S)-3-гідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,10 г, 0,21 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (167 мкл, 0,957 ммоль) у дихлорметані (20 мл) охолоджували в бані із сумішшю вода з льодом-розсіл. Через 5 хв. додавали метансульфонілхлорид (25 мкл, 0,32 ммоль) і охолодну баню видаляли й систему витримували до утворення однорідної суміші. Суміш повторно охолоджували в бані з льодом. Через 30 хв. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл), суміш промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом магнію й концентрували й одержували (S)-3-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-3-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіловий ефір метансульфонової кислоти, який використовували без додаткового очищення.

При кімнатній температурі до розчину (S)-3-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-3-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропілового ефіру метансульфонової кислоти (122 мг, 0,223 ммоль) в DMF (2 мл) додавали азид натрію (19 мг, 0,29 ммоль). Через 72 год. реакцію зупиняли водою (20 мл) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Суміш пропускали через шар силікагелю при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 0-5 % метанолу в дихлорметані й одержували [(S)-3-азидо-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти, який використовували без додаткового очищення.

При кімнатній температурі до розчину [(S)-3-азидо-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (86 мг, 0,17 ммоль) в THF (7 мл) додавали трифенілфосфін (57 мг, 0,22 ммоль) (виділення газу), потім воду (700 мкл). Через 75 год. суміш концентрували, додавали ацетонітрил і розчин фільтрували через найлоновий фільтр Acrodisc з отворами розміром 0,45 мкм, і очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою в градієнтному режимі протягом 20 хв. із використанням 5-95 % MeCN (0,1 % TFA) в H<sub>2</sub>O (0,1 % TFA) (швидкість потоку = 25 мл/хв.). Шукані фракції ліофілізували й одержували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 37: Синтез 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбонової кислоти (37)



До розчину 4-бромпіридин-3-карбальдегіду (2,50 г, 13,4 ммоль) в етанолі (25 мл) і воді (5 мл) додавали 4-фторфенілгідразидгідрохлорид (2,38 г, 14,6 ммоль) (суміш ставала темно-червоною), потім ацетат натрію (3,7 г, 27 ммоль) в 5 мл води (суміш ставала яскраво-жовтою).  
 5 Суміш нагрівали при 50 °С протягом 30 хв. і одержували жовтогарячий осад. Суміш охолоджували й розбавляли водою (50 мл) і тверду речовину збирали фільтруванням. Осад на фільтрі промивали водою й сушили й одержували  $\text{N}-[1-(4\text{-бромпіридин-3-іл})\text{-мет-(E)-иліден}]\text{-N}'\text{-(4-фторфеніл)-гидразин}$ .

Суміш  $\text{N}-[1-(4\text{-бромпіридин-3-іл})\text{-мет-(E)-иліден}]\text{-N}'\text{-(4-фторфеніл)-гидразин}$  (3,0 г, 0,010 моля),  $\text{CuI}$  (97 мг, 0,51 ммоль), транс- $\text{N}$ ,  $\text{N}'$ -диметилциклогексан-1,2-діаміну (595 мкл, 3,77 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,8 г, 0,020 моля) в  $\text{NMP}$  (100 мл) нагрівали при 120 °С. Після перемішування протягом ночі суміш розбавляли водним розчином хлориду амонію (400 мл) і отриману тверду речовину збирали фільтруванням. Тверду речовину розчиняли в  $\text{EtOAc}$  і водний шар екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі й одержували 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин у вигляді жовтогарячої твердої речовини.  
 15

До розчину 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридину (0,920 г, 4,31 ммоль) у дихлорметані (50 мл) додавали 65 % м-хлорпербензойну кислоту (1,26 г, 4,75 ммоль). Через 2 год. суміш розбавляли за допомогою  $\text{EtOAc}$  і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсол, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин 5-оксид.  
 20

До розчину 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин 5-оксиду (0,300 г, 1,31 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали триметилсилілціанід ( $\text{TMSCN}$ ) (931 мкл, 6,99 ммоль), потім  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,930 мл, 6,69 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 3 год. суміш розбавляли водою й тверду речовину збирали фільтруванням, промиваючи водою. Потім пластівцеподібну тверду речовину розчиняли в метанолі й концентрували й одержували 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбонітрил.  
 25

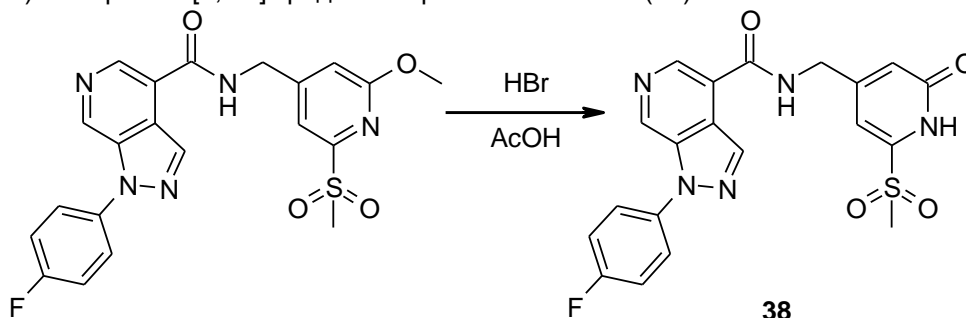
Суміш 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбонітрилу (140 мг, 0,59 ммоль) в

EtOH (10 мл) і 6 н. розчину KOH (1,5 мл) нагрівали при 80 °С. Після перемішування протягом ночі суміш охолоджували до кімнатної температури й розбавляли водою й концентрували. Додатково додавали воду, потім оцтову кислоту й тверду речовину збирали фільтруванням і одержували шукану сполуку.

За методиками, описаними у прикладі 3, з 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбонової кислоти одержували наступну сполуку:

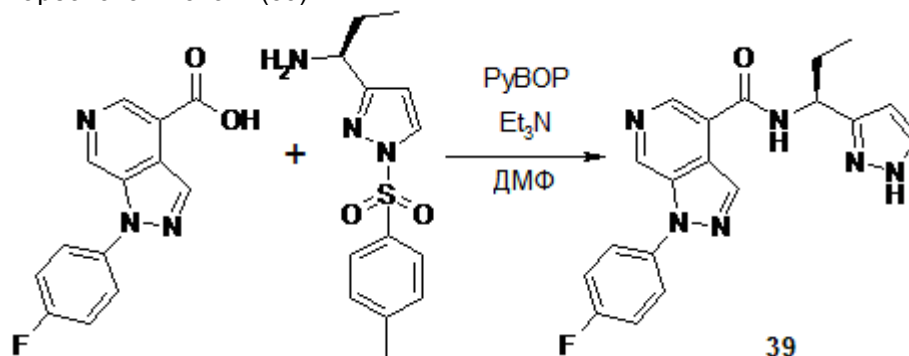
4-(4-метилпіперазин-1-сульфонілметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 38: Синтез (6-метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (38)



До розчину (2-метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (58 мг, 0,13 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) додавали 48 % водний розчин HBr (3 мл). Через 16 год. ВЕРХ-МС показувала неповне перетворення в шуканий продукт. Потім суміш нагрівали при 60 °С. Через 5 год. суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (25 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (4×20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в градієнтному режимі з використанням 0-20 % MeOH в EtOAc і одержували шукану сполуку у вигляді блідо-жовтої кристалічної твердої речовини.

Приклад 39: Синтез [(S)-1-(1H-піразол-3-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (39)



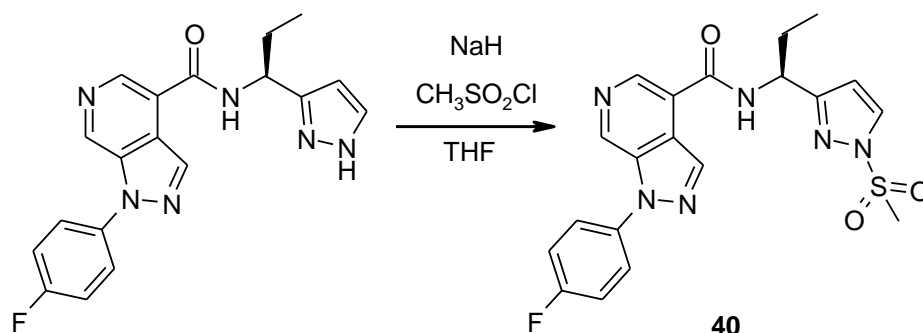
При кімнатній температурі до розчину 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (185 мг, 0,800 ммоль) в DMF додавали PyBOP (360 мг, 0,72 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (152 мг, 1,50 ммоль). Через 30 хв. додавали (S)-1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-іл]-пропіламін (201 мг, 0,720 ммоль). Через 3 год. реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували шукану сполуку.

Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 38, з використанням (S)-1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-імідазол-4-іл]-пропіламіна:

[(S)-1-(1H-імідазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

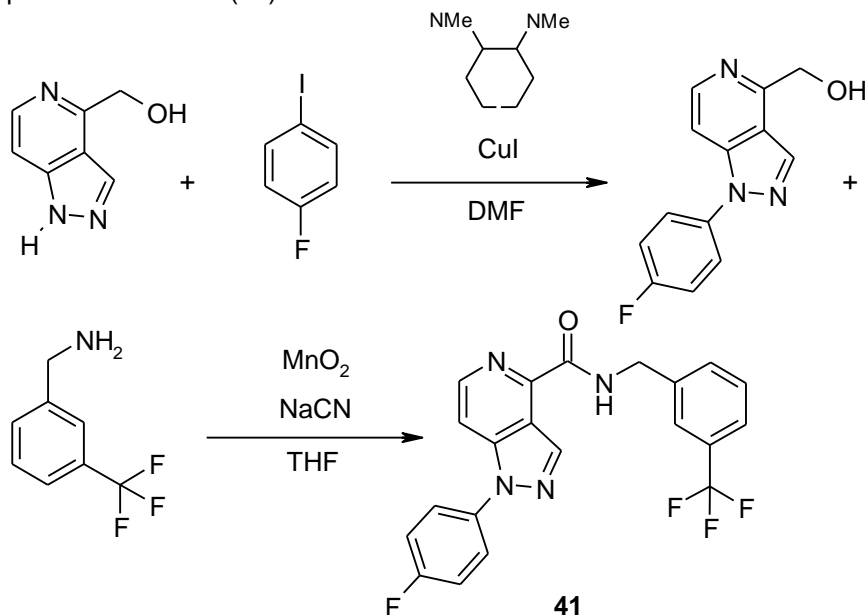
Приклад 40: Синтез [(S)-1-(1-метансульфоніл-1H-піразол-3-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (40)





При кімнатній температурі до розчину [(S)-1-(1H-піразол-3-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,040 г, 0,11 ммоль) в THF додавали 60 % гідрид натрію (9 мг, 0,2 ммоль) у мінеральному маслі. Через 20 хв. додавали метансульфонілхлорид (25 мг, 0,22 ммоль). Через 3 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію й суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (колонкові надавали рівноваги із сумішшю дихлорметан-Et<sub>3</sub>N) при елююванні за допомогою 5 % метанолу в дихлорметані. Отриману після пропускання через колонку речовину кристалізували з ефіру й одержували шукану сполуку.

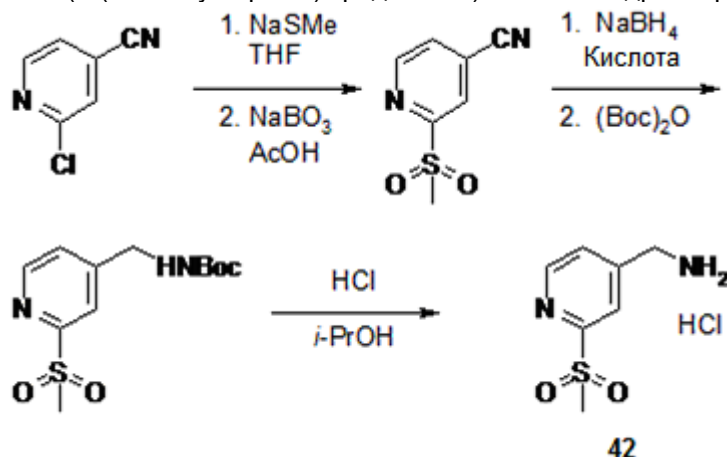
Приклад 41: Синтез 3-трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбонової кислоти (41)



Суміш (1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл)-метанолу (45 мг, 0,30 ммоль) (див. Michaely, W. J. et al. патент US № 5300478), йодиду міді (I) (6 мг, 0,03 ммоль) і карбонату калію (40 мг) продували азотом протягом 10 хв. і потім додавали розчин йодбензола (87 мг, 0,39 ммоль) і N, N'-диметилциклогексил-1,2-діаміну (8,6 мг, 0,06 ммоль) в DMF (5 мл). Суміш нагрівали при 120 °C протягом 3 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли 1 н. розчином HCl до кислої реакції й екстрагували за допомогою EtOAc (3 рази). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію й концентрували у вакуумі й одержували жовту тверду речовину, яка за даними протонного ЯМР являла собою суміш N-1- і N-2-заміщених азаіндазолів складу 4:1. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі в градієнтному режимі з використанням 0,5-10 % метанолу в дихлорметані й одержували [1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл]-метанол.

До суміші [1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл]-метанолу (20 мг, 0,08 ммоль), 3-трифторметилбензиламіну (71 мг, 0,41 ммоль) і ціаніду натрію (4 мг, 0,08 ммоль) в THF (2 мл) додавали оксид марганцю (IV) (107 мг, 1,23 ммоль). Через 30 хв. повторно додавали оксид марганцю (IV) (107 мг, 1,23 ммоль). Через 18 год. реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі й концентрували у вакуумі. Суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-5 % метанолу в дихлорметані й одержували шукану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

## Приклад 42: Синтез (2-(метилсульфоніл)піридин-4-іл)метанамінгідрохлориду (42)

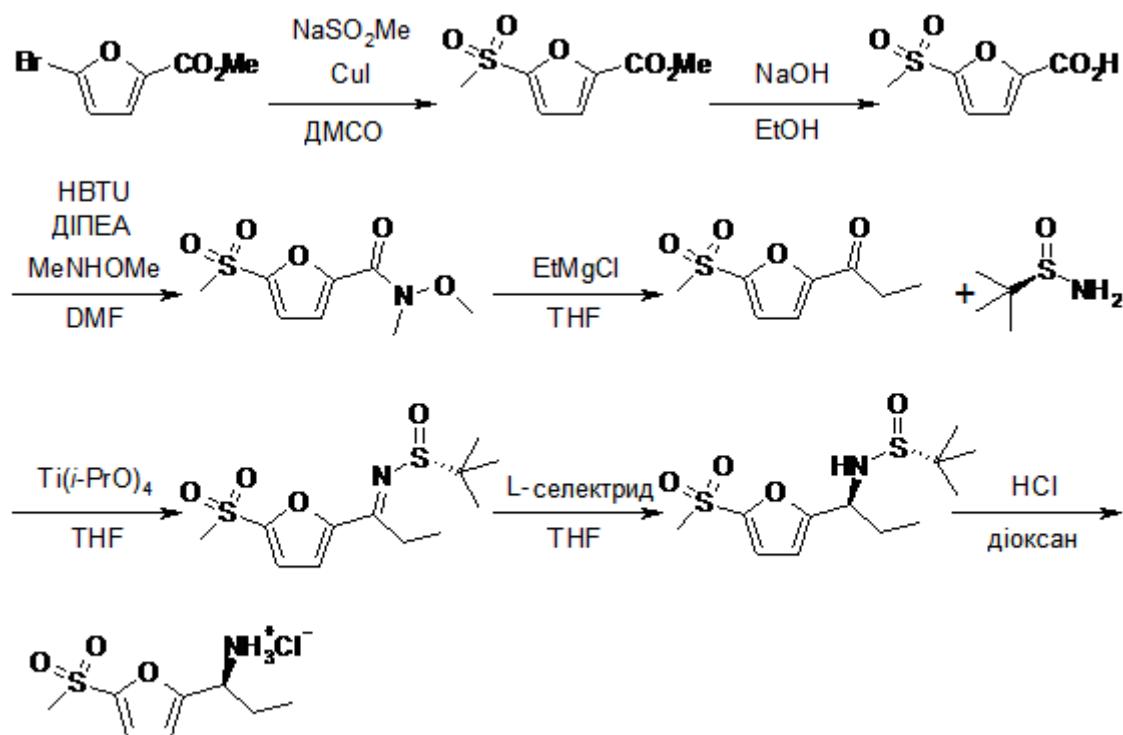


У колбу поміщали NaSMe (6,74 г, 90 мас. %, 1,2 екв.), потім THF (10 мл). До суспензії додавали розчин 2-хлор-4-ціанопіридину (10,0 г, 72,2 ммоль, 1,0 екв.) в THF (20 мл). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 2 год. потім суміш обробляли за допомогою NaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O (33,31 г, 3,0 екв.), потім за допомогою AcOH (50 мл). Реакційну суміш нагрівали при 55 °С протягом 16 год. THF відганяли в невеликому вакуумі при 55 °С і отриману суспензію обробляли водою (120 мл) і охолоджували до температури навколишнього середовища й витримували протягом 1 год. Суміш фільтрували, тверду речовину ретельно промивали водою й потім сушили в сушильній шафі у вакуумі й одержували 2-(метилсульфоніл)ізонікотинонітрил у вигляді білої твердої речовини, 7,65 г, чистота за даними ВЕРХ >99,5 % (за площею піка), вихід 58 %.

2-(Метилсульфоніл)ізонікотинонітрил (10,93 г, 60,0 ммоль, 1,0 екв.), NaBH<sub>4</sub> (3,41 г, 90,0 ммоль, 1,5 екв.) і бромід цинку (1,35 г, 6,0 ммоль, 0,1 екв.) поміщали в колбу об'ємом 250 мл. Додавали THF (60 мл) і завись охолоджували до 0-5 °С. Додавали TFA (6,69 мл, 90,0 ммоль, 1,5 екв.) з такою швидкістю, щоб температура залишалася нижче 20 °С і можна було регулювати виділення водню. Після додавання суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1-2 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 0-5 °С і обробляли метанолом (10 мл), потім водою (40 мл) і на закінчення розчином ди-трет-бутилдикарбонату (15,06 г, 69,0 ммоль, 1,15 екв.) в THF (10 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. і потім THF і MeOH видаляли шляхом відгону у вакуумі при 55 °С. До отриманої суспензії додавали воду (40 мл), толуол (20 мл) і гептан (40 мл). Завись перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. і фільтрували. Тверду речовину промивали водою й гептаном і потім сушили в сушильній шафі у вакуумі й одержували трет-бутил-(2-(метилсульфоніл)піридин-4-іл)метилкарбамат у вигляді майже білої твердої речовини, 13,25 г, чистота 97,9 мас. %, вихід 76 %.

У реактор об'ємом 500 мл поміщали трет-бутил (2-(метилсульфоніл)піридин-4-іл)метилкарбамат (20,0 г, 65,65 ммоль, 94,0 мас. %), потім i-PrOH (140 мл). Завись перемішували й обробляли концентрованою HCl (16,4 мл, 196,96 ммоль, 3,0 екв.) і потім нагрівали при 65 °С і витримували при цій же температурі протягом 3 год. Суміш охолоджували до 20-25 °С, витримували при цій же температурі протягом принаймні 2 год. і потім фільтрували. Тверду речовину промивали за допомогою i-PrOH і потім сушили в сушильній шафі у вакуумі й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини, 13,45 г, чистота >99 мас. %, вихід 92 %.

## Приклад 43: Синтез (S)-1-(5-метансульфонілфуран-2-іл)-пропіламінгідрохлориду (43)



43

До розчину метилового ефіру 5-бромфуран-2-карбонової кислоти (4,7 г, 23 ммоль) у ДМСО (25 мл) додавали метансульфінат натрію (5,5 г, 46 ммоль), потім йодид міді (I) (4,4 г, 23 ммоль). Потім суміш нагрівали при 110 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) і етилацетатом (100 мл) і фільтрували через діатомову землю. Водний шар відокремлювали й екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×50 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували метиловий ефір 5-метансульфонілфуран-2-карбонової кислоти.

До розчину метилового ефіру 5-метансульфонілфуран-2-карбонової кислоти (2,94 г, 14,4 ммоль) в EtOH (100 мл) додавали 2 н. водний розчин гідроксиду натрію (40 мл, 80 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 4 год. і потім концентрували у вакуумі для видалення етанолу. Потім суміш підкисляли 1 н. водним розчином HCl і екстрагували етилацетатом (4×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували 5-метансульфонілфуран-2-карбонову кислоту.

До розчину 5-метансульфонілфуран-2-карбонової кислоти (1,1 г, 5,8 ммоль) в DMF (20 мл) додавали HBTU (2,8 г, 8,7 ммоль) і ДІПЕА (3,2 мл, 17,4 ммоль). Після перемішування протягом 10 хв. додавали N, O-диметилгідроксиламінгідрохлорид (0,85 г, 0,71 ммоль). Через 18 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) і екстрагували етилацетатом (4×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (30 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі й одержували метоксиметиламід 5-метансульфонілфуран-2-карбонової кислоти.

До охолодженого (0 °С) розчину метоксиметиламиду 5-метансульфонілфуран-2-карбонової кислоти (1,48 г, 6,36 ммоль) в THF (30 мл) додавали 2 М розчин етилмагнійхлориду в THF (7,0 мл, 14 ммоль). Потім суміш при перемішуванні повільно нагрівали. Через 18 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (50 мл) і потім суміш розбавляли етилацетатом (50 мл). Водну фазу відокремлювали й екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували 1-(5-метансульфонілфуран-2-іл)-пропан-1-он.

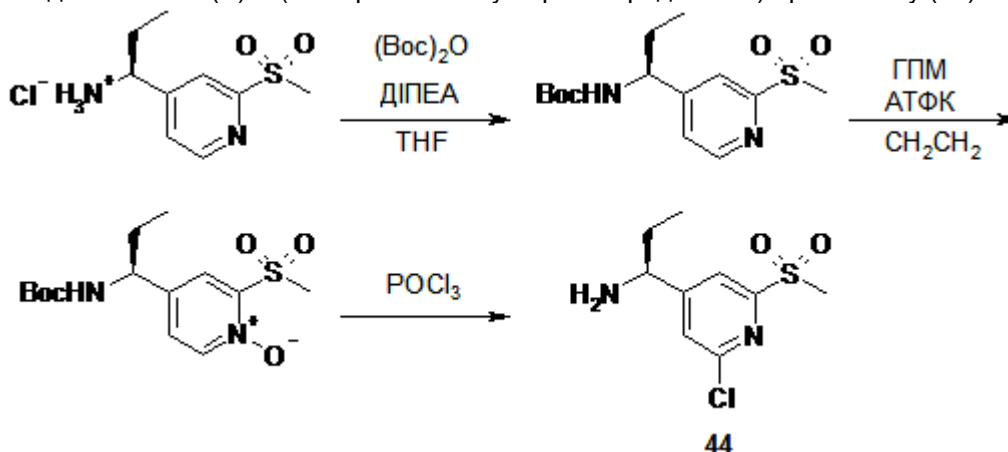
До розчину 1-(5-метансульфонілфуран-2-іл)-пропан-1-ону (1,1 г, 5,5 ммоль) в THF (30 мл) додавали (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамід (0,750 г, 6,06 ммоль) і ізопропоксид титану (IV) (6 мл, 25 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 18 год. суміш охолоджували до кімнатної температури й розбавляли діетиловим ефіром (100 мл) і водою (6 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв., сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 0-80 % EtOAc-гексани й одержували 1-(5-

метансульфонілфуран-2-іл)-проп-(Е)-іліден]-амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До охолодженого (-78 °C) розчину [1-(5-метансульфонілфуран-2-іл)-проп-(Е)-іліден]-аміду (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (0,360 г, 1,18 ммоль) в THF (15 мл) декількома порціями додавали 1 М розчин L-селектриду (2,4 мл, 2,4 ммоль) в THF. Після перемішування протягом 2 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % етилацетату в гексанах і одержували [(S)-1-(5-метансульфонілфуран-2-іл)-пропіл]-амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До розчину [(S)-1-(5-метансульфонілфуран-2-іл)-пропіл]-аміду (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (0,530 г, 1,72 ммоль) у метанолі (5 мл) додавали 4 н. розчин HCl у діоксані (2 мл, 8 ммоль). Через 1 год. суміш концентрували у вакуумі й одержували (S)-1-(5-метансульфонілфуран-2-іл)-пропіламінгідрохлорид.

Приклад 44: Синтез (S)-1-(2-хлор-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіламіну (44)

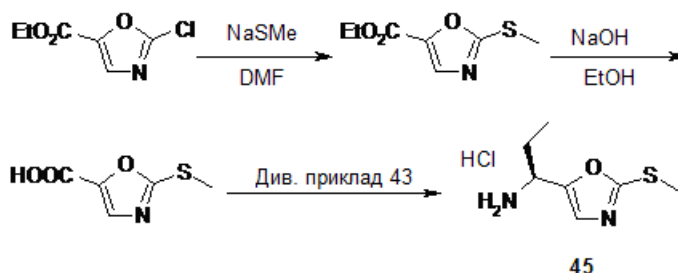


До суспензії (S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіламінгідрохлориду (3,47 г, 13,9 ммоль) в THF (50 мл) додавали ДІПЕА (7,3 мл, 42 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (3,2 г, 15 ммоль). Потім суміш промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (50 мл), розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували трет-бутиловий ефір [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти.

До розчину трет-бутилового ефіру [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти (2 г, 6 ммоль) у дихлорметані (50 мл) додавали гідропероксид сечовини (ГПМ) (1,26 г, 13,4 ммоль). Потім суміш охолоджували до 0 °C і повільно додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (1,8 мл, 13 ммоль). Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 16 год. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином сульфату натрію (20 мл) і суміш перемішували протягом 15 хв. Потім суміш екстрагували етилацетатом (3×30 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували трет-бутиловий ефір [(S)-1-(2-метансульфоніл-1-окіспіридин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти.

Розчин трет-бутилового ефіру [(S)-1-(2-метансульфоніл-1-окіспіридин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти (1,7 г, 5,2 ммоль) в оксихлориді фосфору (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 хв. Потім суміш порціями додавали до води з льодом (100 мл) і енергійно перемішували протягом 30 хв. Потім розчин підлюговували насиченим розчином карбонату натрію й потім екстрагували етилацетатом (4×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×50 мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі й одержували шукану сполуку.

Приклад 45: Синтез (S)-1-(2-метилсульфанілоксазол-5-іл)-пропіламінгідрохлориду (45)



45

До розчину етилового ефіру 2-хлороксазол-5-карбонової кислоти (4 г, 22 ммоль) в DMF (75 мл) додавали тіометоксид натрію (1,8 г, 25,7 ммоль). Суміш нагрівали при 50 °С і одержували жовтий розчин. Через 18 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі й одержували етиловий ефір 2-етилсульфанілоксазол-5-карбонової кислоти.

До розчину етилового ефіру 2-етилсульфанілоксазол-5-карбонової кислоти (4,6 г, 24,57 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали 2 н. розчин гідроксиду натрію (37 мл, 74 ммоль) у воді. Суміш нагрівали при 80 °С протягом 4 год. і потім концентрували у вакуумі для видалення етанолу. потім водний розчин, що залишився, підкисляли 1 н. розчином HCl і екстрагували етилацетатом (4×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×100 мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували й одержували 2-метилсульфанілоксазол-5-карбонову кислоту.

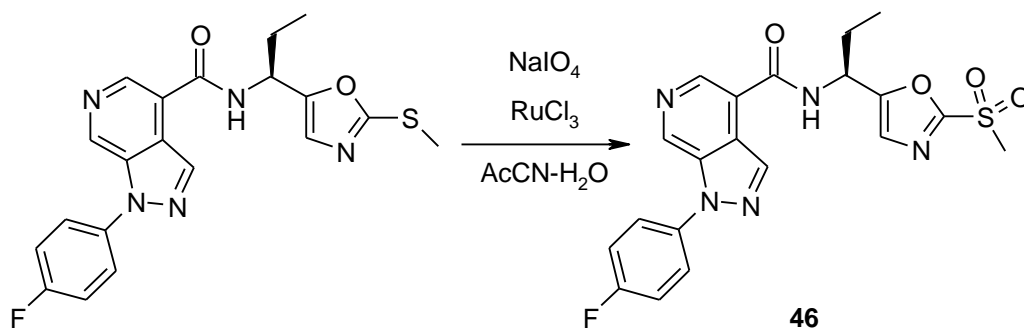
2-метилсульфанілоксазол-5-карбонову кислоту перетворювали в (S)-1-(2-метансульфанілоксазол-5-іл)-пропіламінігдрохлорид (45) через амід Вайнреба за такими ж методиками, як описані в прикладі 43.

2-метилсульфанілоксазол-5-карбонову кислоту перетворювали в (S)-1-(2-метансульфанілоксазол-5-іл)-етиламінігдрохлорид через амід Вайнреба за такими ж методиками, як описані в прикладі 43, за винятком того, що метилмагнійбромід використовували замість етилмагнійхлориду.

2-метилсульфанілоксазол-4-карбонову кислоту перетворювали в (S)-1-(2-метилсульфанілоксазол-4-іл)-пропіламінігдрохлорид через амід Вайнреба за такими ж методиками, як описані в прикладі 43.

2-метилсульфанілоксазол-4-карбонову кислоту перетворювали в (S)-1-(2-метилсульфанілоксазол-4-іл)-етиламінігдрохлорид через амід Вайнреба за такими ж методиками, як описані в прикладі 43, за винятком того, що метилмагнійбромід використовували замість етилмагнійхлориду.

Приклад 46: Синтез [(S)-1-(2-метансульфонілоксазол-5-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (46)



46

До розчину [(S)-1-(2-метилсульфанілоксазол-5-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,1 г, 0,2 ммоль) у суміші ацетонітрилу (25 мл) і води (5 мл) додавали періодат натрію (0,155 г, 0,725 ммоль), потім трихлорид рутенію (5 мг, 0,02 ммоль). Через 6 год. суміш фільтрували й фільтрат розбавляли водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину розчиняли в етилацетаті й пропускали через шар діоксиду кремнію. Речовину, зібрану із шару, кристалізували із суміші етилацетат-гексани й одержували шукану сполуку.

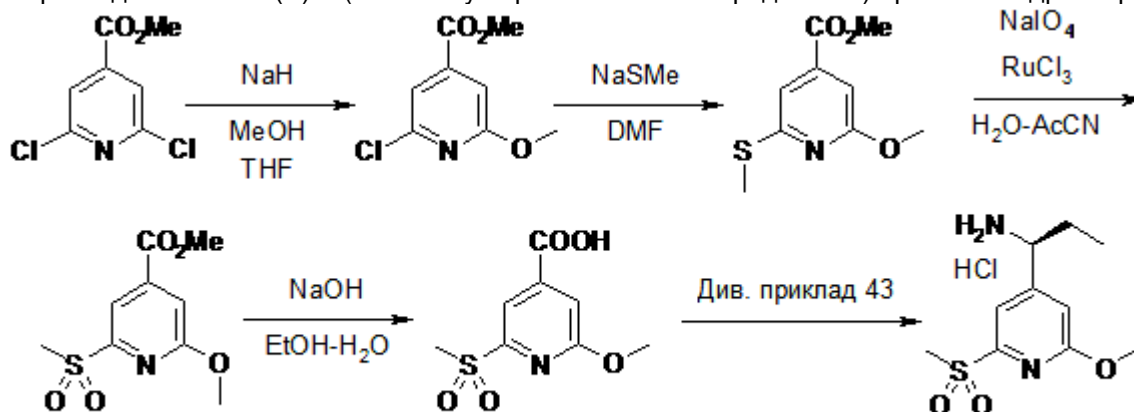
[(S)-1-(2-метансульфанілоксазол-5-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти перетворювали в [(S)-1-(2-метансульфонілоксазол-5-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти за такими ж методиками, як описані

в прикладі 46.

[(S)-1-(2-метилсульфанілоксазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти перетворювали в [(S)-1-(2-метансульфонілоксазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти за такими ж методиками, як описані в прикладі 46.

[(S)-1-(2-метилсульфанілоксазол-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти перетворювали в [(S)-1-(2-метансульфонілоксазол-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти за такими ж методиками, як описані в прикладі 46.

Приклад 47: Синтез (S)-1-(2-метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-іл)-пропіламінгідрохлориду



47

До розчину сухого метанолу (2,2 мл, 53 ммоль) в THF (200 мл) у потоці азоту порціями додавали гідрід натрію (2,12 г, 53 ммоль). Після припинення виділення газу додавали метиловий ефір 2,6-дихлорізонікотинової кислоти (10,0 г, 48,5 ммоль). Після перемішування протягом 2 год. реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл) і екстрагували етилацетатом (4×50 мл). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували й одержували метиловий ефір 2-хлор-6-метоксіізонікотинової кислоти.

При перемішуванні до розчину метилового ефіру 2-хлор-6-метоксіізонікотинової кислоти (8,5 г, 42 ммоль) в DMF (100 мл) додавали тіометоксид натрію (3,22 г, 41,6 ммоль) і одержували жовтий розчин. Через 18 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (4×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі й одержували метиловий ефір 2-метокси-6-метилсульфанілізонікотинової кислоти.

До розчину метилового ефіру 2-метокси-6-метилсульфанілізонікотинової кислоти (4,7 г, 22 ммоль) в ацетонітрилі (180 мл) і воді (40 мл) додавали перйодат натрію (14,15 г, 16,16 ммоль), потім трихлорид рутенію (20 мг, 0,1 ммоль). Через 6 год. суміш фільтрували й фільтрат розбавляли водою (50 мл) і екстрагували етилацетатом (4×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували метиловий ефір 2-метансульфоніл-6-метоксіізонікотинової кислоти.

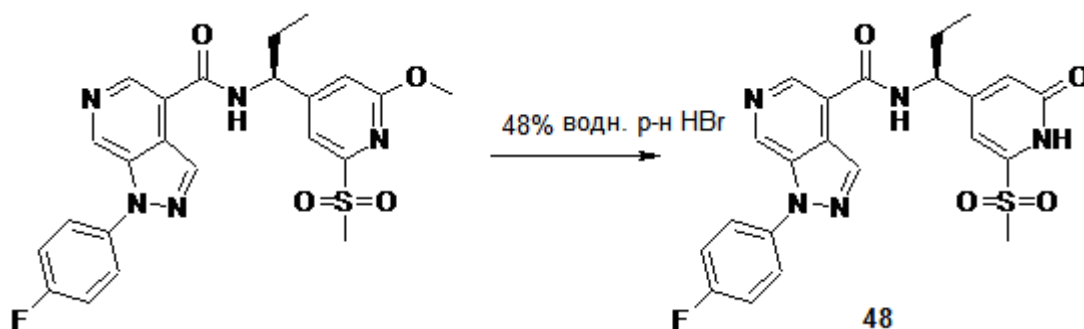
До розчину метилового ефіру 2-метансульфоніл-6-метоксіізонікотинової кислоти (4,3 г, 17,5 ммоль) в етанолі (75 мл) додавали 2 н. водний розчин гідроксиду натрію (35 мл, 70 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °C протягом 4 год. і потім концентрували у вакуумі для видалення етанолу. Водний розчин, що залишився, підкисляли 1 н. водним розчином HCl і екстрагували етилацетатом (4×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×100 мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували й одержували 2-метансульфоніл-6-етоксіізонікотинову кислоту.

2-метансульфоніл-6-етоксіізонікотинову кислоту перетворювали в (S)-1-(2-метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-іл)-пропіламінгідрохлорид (47) через амід Вайнреба за такими ж методиками, як описані в прикладі 43.

Амід Вайнреба 2-метансульфоніл-6-етоксіізонікотинової кислоти також перетворювали в (S)-1-(2-метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-іл)-етиламінгідрохлорид за методиками, описаними у прикладі 43, за винятком того, що в ході приєднання за Гриньяром до аміду Вайнреба замість етилмагнійхлориду додавали метилмагнійбромід і одержували відповідний метилкетон.

Приклад 48: Синтез [(S)-1-(6-метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (48)



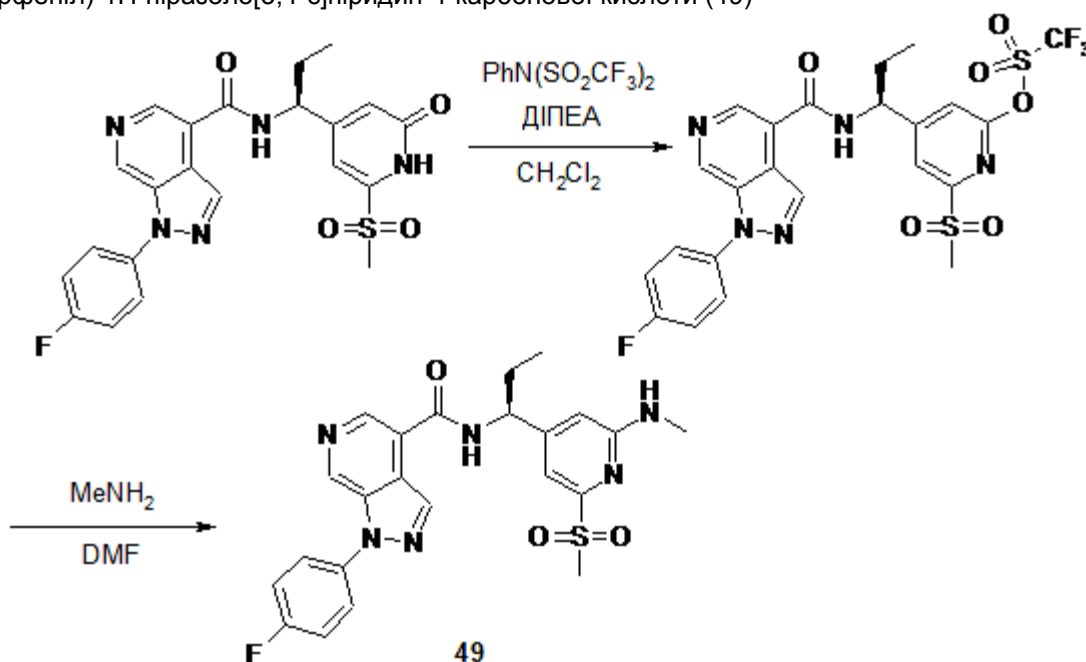


Розчин [(S)-1-(2-метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,150 г, 310 ммолів) в 48 % водному розчині бромистоводневої кислоти (7,0 мл, 42 ммоль) нагрівали при 60 °С. Через 5 год. суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (25 мл) і екстрагували етилацетатом (4×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином бікарбонат натрію (4×20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Неочищену речовину розтирали із сумішшю етилацетат-ефір і одержували шукану сполуку.

Наступну сполуку також одержували за методиками, описаними у прикладі 48:

[(S)-1-(6-метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти

Приклад 49: Синтез [(S)-1-(2-метансульфоніл-6-метиламінопіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (49)



До розчину [(S)-1-(6-метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,800 г, 1,70 ммоль) у дихлорметані (30 мл) додавали N-фенілтрифторметансульфонімід (0,930, 2,57 ммоль), потім ДІПЕА (0,45 мл, 2,6 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі. РХ-МС вказувала на перетворення в продукт приблизно 70 % вихідної речовини. Додавали додаткову кількість N-фенілтрифторметансульфоніміду (0,5 екв.) і ДІПЕА (0,5 екв.). Через 6 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (30 мл) і екстрагували етилацетатом (4×15 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (30 мл), сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % етилацетату в гексанах і одержували 4-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-6-метансульфонілпіридин-2-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти.

При перемішуванні до розчину 4-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-6-метансульфонілпіридин-2-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти (0,08 г, 0,13 ммоль) в DMF (2 мл) додавали 2,0 М розчин метиламіну в THF (0,150 мл,

0,30 ммоль), потім ДІПЕА (0,05 мл, 0,3 ммоль). Через 16 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (5 мл) і екстрагували етилацетатом (3×5 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію й концентрували на силікагелі. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % етилацетату в гексанах і одержували шукану сполуку.

Наступні сполуки також одержували із проміжного 4-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-6-метансульфонілпіридин-2-ілового ефіру метансульфонової кислоти за методиками, описаними у прикладі 49:

[(S)-1-(2-метансульфоніл-6-метиламінопіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-

піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти,

[(S)-1-(2-диметиламіно-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-

піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти,

[(S)-1-(2-диметиламіно-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-

піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти,

[(S)-1-(2-ізопропіламіно-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-

піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти,

[(S)-1-[2-(Карбамоїлметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-пропіл]-амід 1-(4-

фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти,

[(S)-1-[2-(Карбамоїлметилметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-пропіл]-амід 1-(4-

фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти,

[2-(Карбамоїлметилметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-

1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти,

[2-(Карбамоїлметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-

піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти,

[(S)-1-[2-(Карбамоїлметилметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-етил]-амід 1-(4-

фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти й

[(S)-1-[2-(Карбамоїлметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-

1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти.

Наступну сполуку також одержували за методикою, описаною в прикладі 49:

(6-метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-

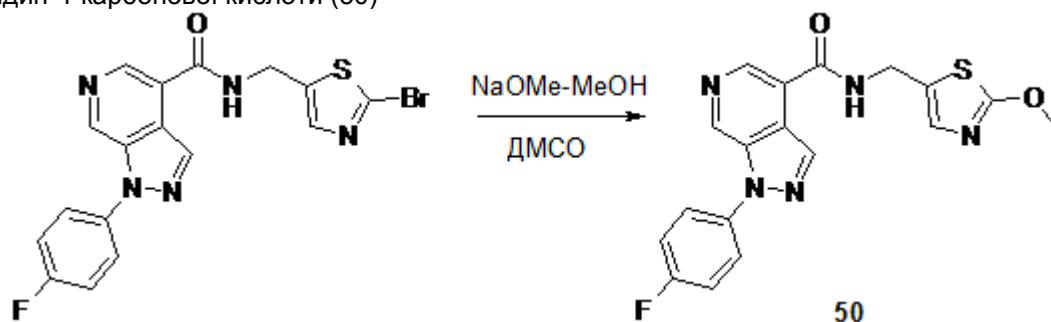
піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти перетворювали в [2-(2-гідрокси-2-

метилпропіламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-

с]піридин-4-карбонілової кислоти з використанням на кінцевій стадії аміно-2-метилпропан-2-олу

замість метиламіну.

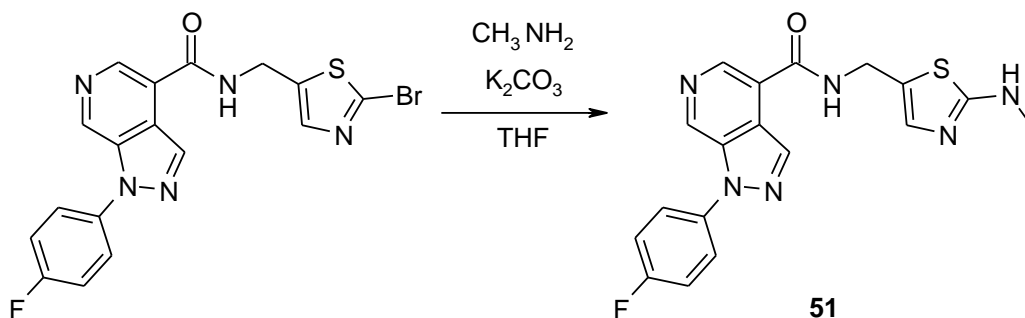
Приклад 50: Синтез (2-метокситіазол-5-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти (50)



До розчину (2-бромтіазол-5-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти (30 мг, 0,07 ммоль) у ДМСО (5 мл) додавали 0,5 М розчин NaOMe в MeOH (2,0 мл, 1,0 ммоль). Розчин нагрівали при 50 °C і через 48 год. піддавали розподілу між насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) і EtOAc (50 мл). Органічну фазу відокремлювали й промивали розсолон (50 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані. Речовину додатково очищали за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю метанол-дихлорметан (2:98) і одержували шукану сполуку.

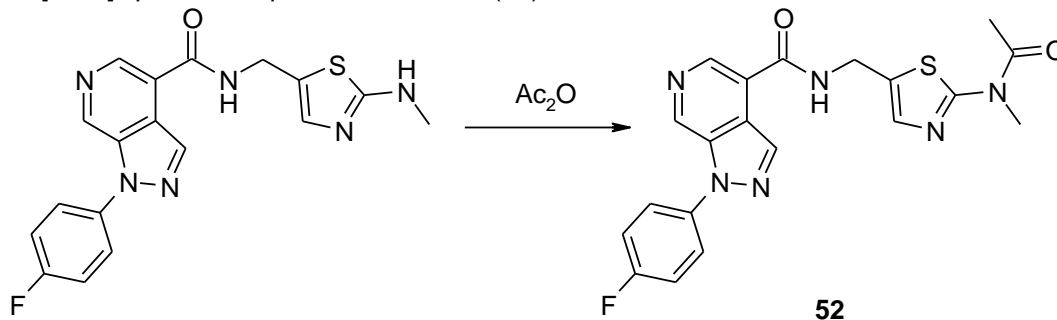
Приклад 51: Синтез (2-метиламінотіазол-5-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонілової кислоти (51)





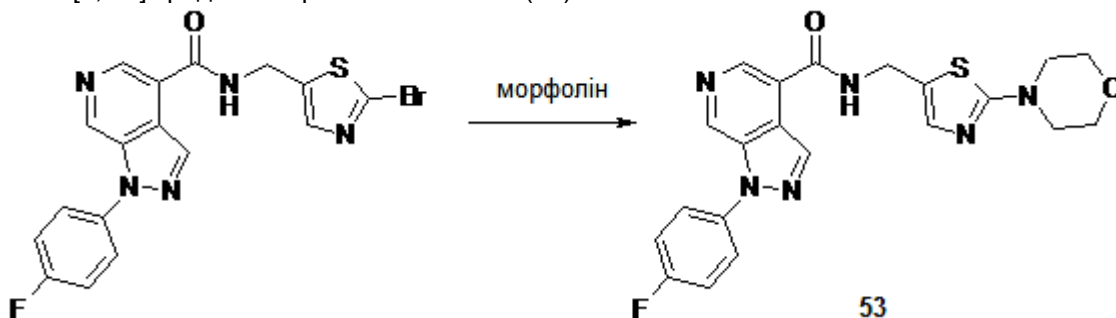
У пробірці для мікрохвильової печі (2-бромтіазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (50 мг, 0,10 ммоль) обробляли 2 М розчином метиламіну в THF (2,0 мл, 4,0 ммоль). До цього розчину додавали твердий  $K_2CO_3$  (19 мг, 0,14 ммоль) і пробірку для мікрохвильової печі герметизували й нагрівали в мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 1 год. Потім суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 160 °С протягом 4 год. і суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (40 мл) і за допомогою EtOAc (20 мл). Шари розділяли й органічні шари промивали розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані й одержували шукану сполуку.

Приклад 52: Синтез [2-(ацетилметиламіно)-тіазол-5-ілметил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (52)



Розчин (2-бромтіазол-5-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (80 мг, 0,2 ммоль) в оцтовому ангідриді (2 мл) нагрівали при 60 °С протягом 18 год. Розчин розбавляли за допомогою 10 мл 1 н. водного розчину NaOH і перемішували протягом 10 хв. Потім розчин екстрагували дихлорметаном (20 мл). Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані. Очищення повторювали при елююванні в градієнтному режимі за допомогою 0-7 % метанолу в дихлорметані. Після очищення речовину розбавляли дихлорметаном (1 мл), потім гексанами (5 мл). Тверду речовину збирали фільтруванням і одержували шукану сполуку.

Приклад 53: Синтез (2-морфолін-4-ілтiazол-5-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (53)

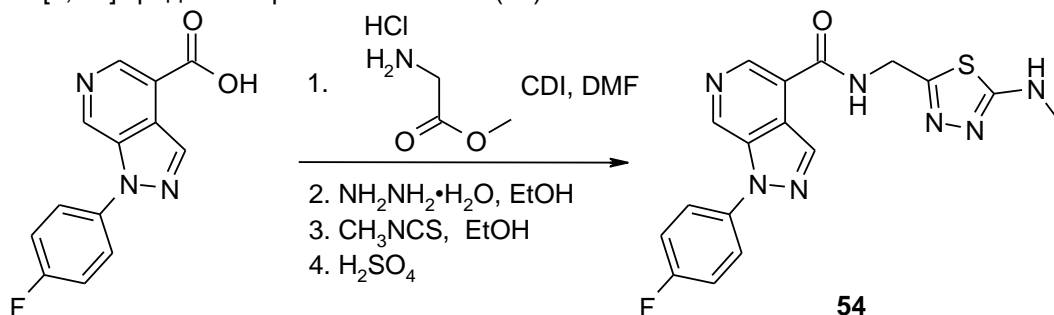


У герметизованій пробірці розчин (2-бромтіазол-5-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (80 мг, 0,21 ммоль) у морфоліні (2 мл) нагрівали при 140 °С протягом 72 год. Суміш піддавали розподілу між EtOAc (20 мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл). Органічний шар відокремлювали й промивали розсолем (20

мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані. Очищення повторювали з використанням описаних вище умов. Після очищення речовину розбавляли дихлорметаном (1 мл), потім

гексанами (5 мл) і фільтрували й одержували шукану сполуку.

Приклад 54: Синтез (5-метиламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілметил)-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (54)



Суспензію 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (2,95 г, 11,5 ммоль) в DMF (25 мл) обробляли за допомогою CDI (1,51 г, 12,0 ммоль). Через 5 хв. суміш ставала темно-коричневим прозорим розчином і потім утворювався твердий осад. Для полегшення перемішування додавали додаткову кількість DMF (10 мл). Суміш перемішували протягом 1 год. Додавали розчин гідрохлориду метилового ефіру гліцину (2,42 г, 14,9 ммоль) в DMF (5 мл). Через 18 год. суміш виливали у воду (200 мл) і розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату амонію (50 мл). Тверду речовину збирали фільтруванням і одержували метиловий ефір {[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-оцтової кислоти у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

До розчину метилового ефіру {[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-оцтової кислоти (0,50 г, 1,5 ммоль) в EtOH (6 мл) додавали гідразингідрат (2 мл) і суміш нагрівали при 60 °С. Через 18 год. суміш охолоджували до кімнатної температури й виливали у воду (100 мл). Тверду речовину збирали фільтруванням і одержували гідразинкарбонілметиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (чистота 90 %).

До суміші гідразинкарбонілметиламіду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (104 мг, 0,32 ммоль) в EtOH (4 мл) додавали метилізотіоціанат (50 мг, 0,7 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 днів і потім охолоджували до кімнатної температури й продукт збирали фільтруванням. Неочищену речовину суспендували в концентрованій сірчаній кислоті (1 мл) і перемішували протягом 10 хв. Після витримування протягом 10 хв. суміш виливали у воду з льодом. Розчин підлугували шляхом додавання водного розчину аміаку, потім додавали мінімальну кількість насиченого водного розчину бікарбонату натрію, необхідне для забезпечення рН = 8, і тверду речовину збирали фільтруванням і одержували шукану сполуку.

Наступні сполуки одержували за методикою комбінації з використанням CDI, описаної в прикладі 54:

[(S)-1-(4-метансульфонілфуран-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

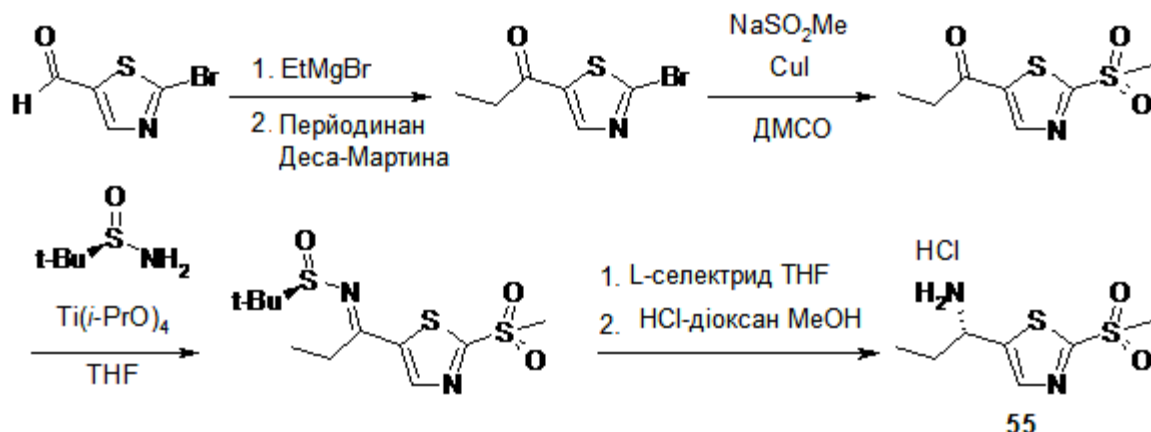
[(S)-1-(2-метилсульфанілоксазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(2-метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[(S)-1-(2-метансульфонілтіазол-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й

[(S)-1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 55: Синтез (S)-1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-пропіламінгідрохлориду (55)



До розчину 2-бромтіазол-5-карбальдегіду (1,00 г, 5,21 ммоль) в THF (10 мл) додавали 3 М розчин етилмагнійброміду (5,00 мл, 15,0 ммоль) у діетиловому ефірі. Суміш перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл), що містить дроблений лід, і розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Сполуку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % етилацетату в гексанах і одержували 1-(2-бромтіазол-5-іл)-пропан-1-ол.

До розчину 1-(2-бромтіазол-5-іл)-пропан-1-олу (180 мг, 0,79 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали періодинан Деса-Мартіну (ПДМ) (330 мг, 0,79 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год., потім розбавляли дихлорметаном (50 мл), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) і розсолем (50 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Сполуку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % етилацетату в гексанах і одержували 1-(2-бромтіазол-5-іл)-пропан-1-он.

До розчину 1-(2-бромтіазол-5-іл)-пропан-1-ону (75 мг, 0,34 ммоль) у диметилсульфоксиді (3 мл) додавали метансульфонат натрію (41 мг, 0,34 ммоль), потім йодид міді (I) (65 мг, 0,34 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120 °C протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) і розсолем (10 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2×10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували й одержували 1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-пропан-1-он, який використовували без додаткового очищення.

Суміш 1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-пропан-1-ону (110 мг, 0,50 ммоль), (R)-2-метил-2-пропансульфінаміду (70 мг, 0,6 ммоль) і ізопропоксид титану (IV) (0,29 мл, 1,0 ммоль) в THF (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури й розбавляли діетиловим ефіром (100 мл) і водою (6 мл). Після перемішування протягом 10 хв. розчин сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % EtOAc у гексанах і одержували [1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-проп-(Z)-іліден]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До охолодженого (-78 °C) розчину [1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-проп-(Z)-іліден]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (93 мг, 0,29 ммоль) в THF (5 мл) по краплях додавали 1 М розчин три-втор-бутилборогідриду літію (L-селектрид) (0,58 мл, 0,58 ммоль) в THF. Через 2,5 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл) і водний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % етилацетату в гексанах і одержували [(S)-1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-пропіл]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До розчину [(S)-1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (80 мг, 0,3 ммоль) у метанолі (5 мл) додавали 4 н. розчин хлористоводневої кислоти (1 мл, 4 ммоль) у діоксані. Через 1 год. суміш концентрували й розбавляли дихлорметаном (2 мл), потім гексанами (10 мл) і концентрували й одержували (S)-1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-пропіламінгідрохлорид.

Наступні проміжні продукти одержували за методиками, описаними у прикладі 55:

(S)-1-(2-метансульфонілтіазол-4-іл)-етиламін і

(S)-1-(2-метансульфонілтіазол-4-іл)-пропіламін.

Наступний проміжний продукт синтезували аналогічним образом за винятком того, що метилсульфонову функціональну групу вводили шляхом заміщення галогену за допомогою тіометоксиду натрію з наступним окисненням, як це описано в прикладі 47 (стадії 2 і 3 прикладу 47):

(S)-1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-етиламін.

Наступний проміжний продукт синтезували так, як описано вище, за винятком того, що проміжний кетон одержували шляхом приєднання етилвмісного реагенту Грин'єра до відповідного до амиду Вайнреба (методика описано в прикладі 43, стадії 3 і 4). Відповідну вихідну речовину, 2-бромтіофен-4-карбонову кислоту, синтезували так, як описано в публікації J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 2445:

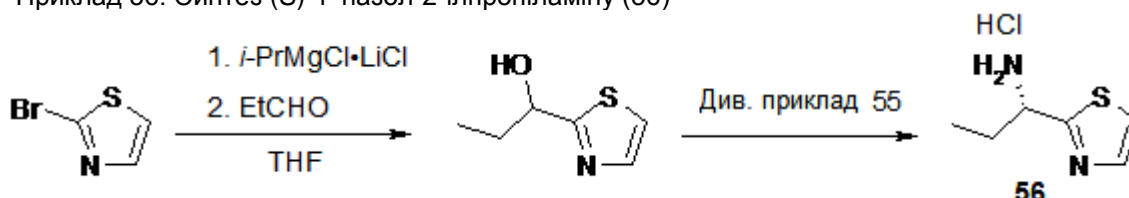
(S)-1-(5-метансульфонілтіофен-3-іл)-пропіламін.

Наступні проміжні продукти синтезували так, як описано вище, за винятком того, що проміжні 4-бромтіазолі вводили в реакції без введення метилсульфонові функціональної групи. Вихідну речовину, 4-бром-2-формілтіазол, синтезували з 2,4-дибромтіазолу так, як описано в публікації Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 665-697:

(S)-1-(4-бромтіазол-2-іл)-пропіламін і

(S)-1-(4-бромтіазол-2-іл)-етиламін.

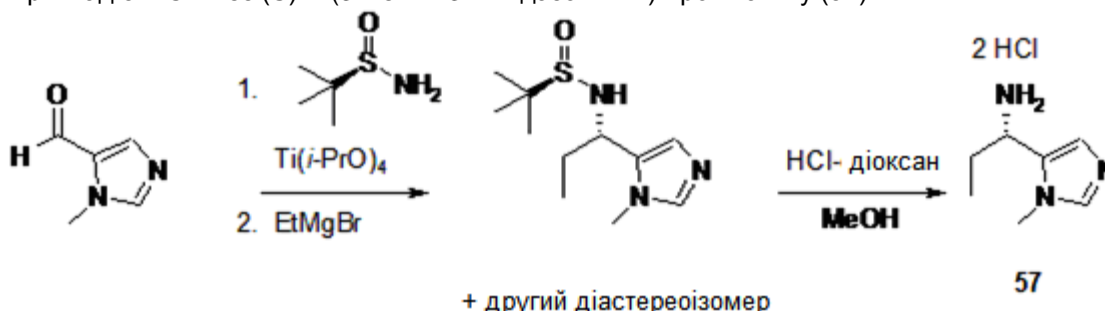
Приклад 56: Синтез (S)-1-тіазол-2-ілпропіламіну (56)



1,3 М Розчин  $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (2,65 мл, 3,44 ммоль) в атмосфері аргону охолоджували до  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  і обробляли розчином 2-бромтіазолу (0,56 г, 3,4 ммоль) у безводному THF (1 мл). Потім реакційної суміші протягом 15 хв. давали нагрітися до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Додавали пропіоновий альдегід (0,25 мл, 3,4 ммоль) і розчину протягом 18 год. давали нагрітися до кімнатної температури. Розчин виливали в насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл), що містить дроблений лід. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл). Водний шар повторно екстрагували за допомогою EtOAc (50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані й одержували 1-тіазол-2-ілпропан-1-ол.

1-тіазол-2-ілпропан-1-ол перетворювали в шукану сполуку за методиками, описаними у прикладі 55.

Приклад 57: Синтез (S)-1-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)-пропіламіну (57)



+ другий діастереоізомер

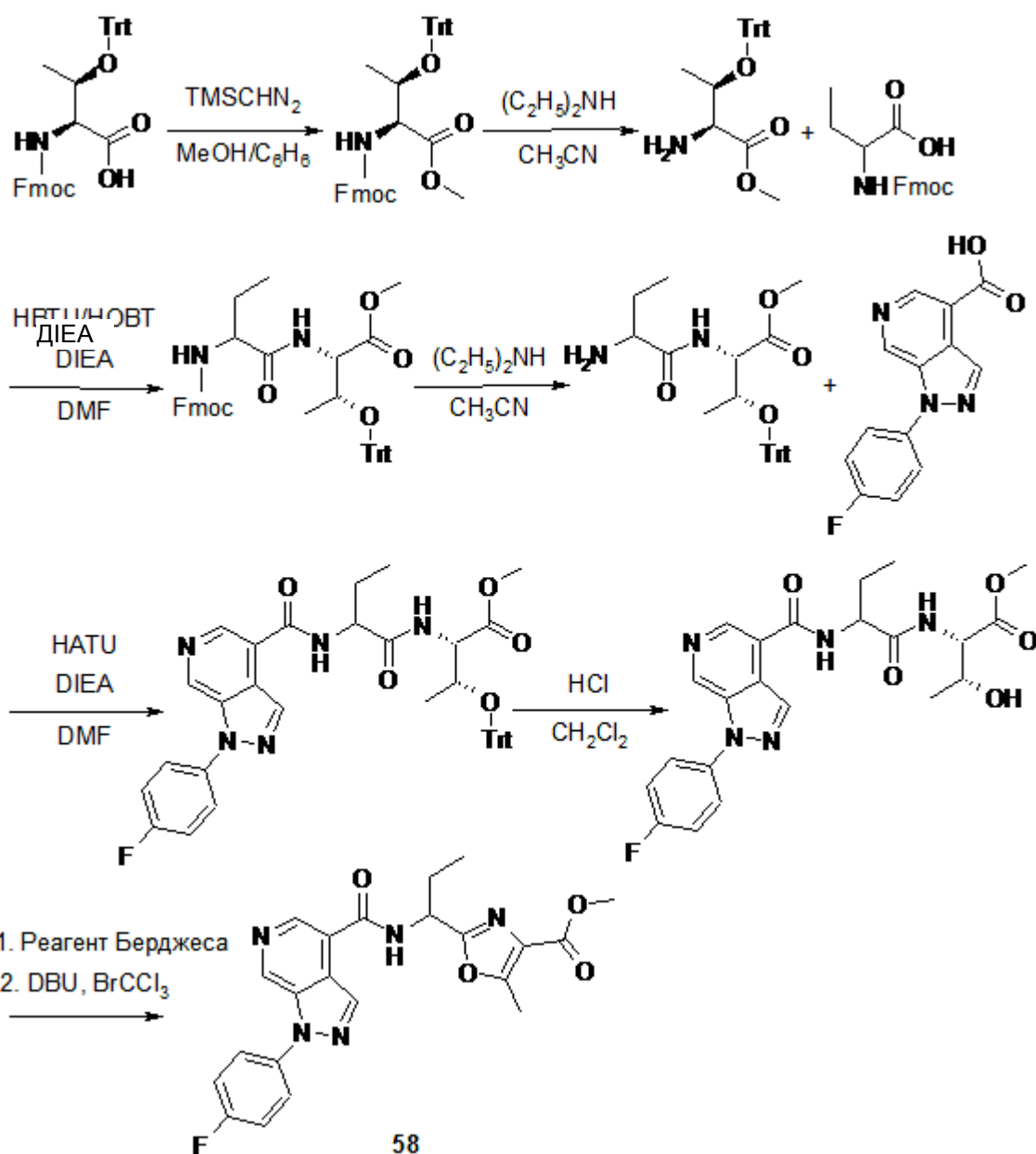
Суміш 3-метил-3H-імідазол-4-карбальдегіду (1,40 г, 12,7 ммоль), (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамиду (2,36 г, 19,1 ммоль) і ізопропоксид титану (IV) (11,2 мл, 38,1 ммоль) в THF (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 18 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури й розбавляли ефіром (100 мл) і водою (6 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв. і потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % EtOAc у гексанах і концентрували й одержували [1-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)-проп-(E)-іліден]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини.

До охолодженого ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) розчину [1-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)-проп-(E)-іліден]-аміду 2-

метилпропан-2-сульфінової кислоти (1,22 г, 5,72 ммоль) в 10 мл THF додавали 1 М розчин етилмагнійброміду в ефірі (11,4 мл, 11,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 год., поступово нагріваючи її до кімнатної температури. Суміш виливали в насичений водний розчин хлориду амонію з льодом (100 мл) і розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані. Одержували дві фракції, маси фрагментів яких відповідали шуканій, що вказувало на присутність двох діастереоізомерів. Діастереоізомер, який елюється першим, відповідав R, S-діастереоізомеру й діастереоізомер, який елюється другим, відповідав R, R-діастереоізомеру, співвідношення становило 1:3. Кожний діастереоізомер використовували окремо без додаткового очищення.

До розчину R, S-діастереоізомеру в метанолі (5 мл) додавали 4 н. розчин HCl у діоксані (1 мл, 4 ммоль). Через 18 год. суміш концентрували й розбавляли діетиловим ефіром. Тверду речовину збирали фільтруванням і одержували шукану сполуку.

Приклад 58: Синтез метилового ефіру 2-(1-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-5-метилоксазол-4-карбонової кислоти (58)



При перемішуванні до розчину Fmoc-L-Thr(Trt)-OH (2,33 г, 4,00 ммоль) у метанолі (4,0 мл) і бензолі (16 мл) додавали TMS (триметилсилан)-діазометан (2,40 мл, 4,80 ммоль). Через 1 год.

суміш концентрували у вакуумі й одержували Fmoc-L-Thr(Trt)-OMe, який використовували без очищення.

До розчину Fmoc-L-Thr(Trt)-OMe (2,40 г, 4,00 ммоль) в ацетонітрилі (20,0 мл) додавали діетиламін (20,0 мл). Через 30 хв. суміш концентрували у вакуумі й залишок розбавляли ацетонітрилом (3×10 мл) і піддавали азеотропній перегонці у вакуумі й одержували L-Thr(Trt)-OMe, який використовували без додаткового очищення.

До розчину Fmoc-DL-2-аміномасляної кислоти (Fmoc-DL-ABU-OH) (1,30 г, 4,00 ммоль) в DMF (15,0 мл) додавали НОВТ (1-гідроксибензотриазол) (0,594 г, 4,40 ммоль) і НВТУ (1,67 г, 4,40 ммоль). Через 10 хв. додавали розчин L-Thr(Trt)-OMe (2,48 г, чистота 65 %, 4,30 ммоль) і ДІПЕА (1,46 мл, 8,39 ммоль) в DMF (5 мл). Через 20 год. суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в етилацетаті (100 мл) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) і розсолем (100 мл). Органічний шар сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-50 % етилацетату в гексанах і одержували Fmoc-DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe у вигляді білої твердої речовини.

При перемішуванні до розчину Fmoc-DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe (1,80 г, 2,64 ммоль) в ацетонітрилі (15,0 мл) додавали діетиламін (13,8 мл). Через 30 хв. суміш концентрували у вакуумі й залишок розбавляли ацетонітрилом (3×20 мл) і піддавали азеотропній перегонці у вакуумі й одержували DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe, який використовували без додаткового очищення.

Суспензію 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,600 г, 2,33 ммоль) в DMF (10 мл) перемішували протягом 10 хв. (до одержання дрібнодисперсної суспензії) і потім додавали НАТУ (0,976 г, 2,56 ммоль). Через 30 хв. додавали ДІПЕА (0,850 мл, 4,90 ммоль) і розчин DL-ABU-L-Thr(Trt)-OMe (1,84 г, чистота 65 %, 2,59 ммоль) в DMF (5 мл). Через 18 год. суміш концентрували у вакуумі й розчиняли в етилацетаті (100 мл). Розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×100 мл) і розсолем (50 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-70 % етилацетату в гептані й одержували метиловий ефір (2S, 3R)-2-(2-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутириламіно)-3-третилоксимасляної кислоти. МС m/z 700,82 (MH<sup>+</sup>).

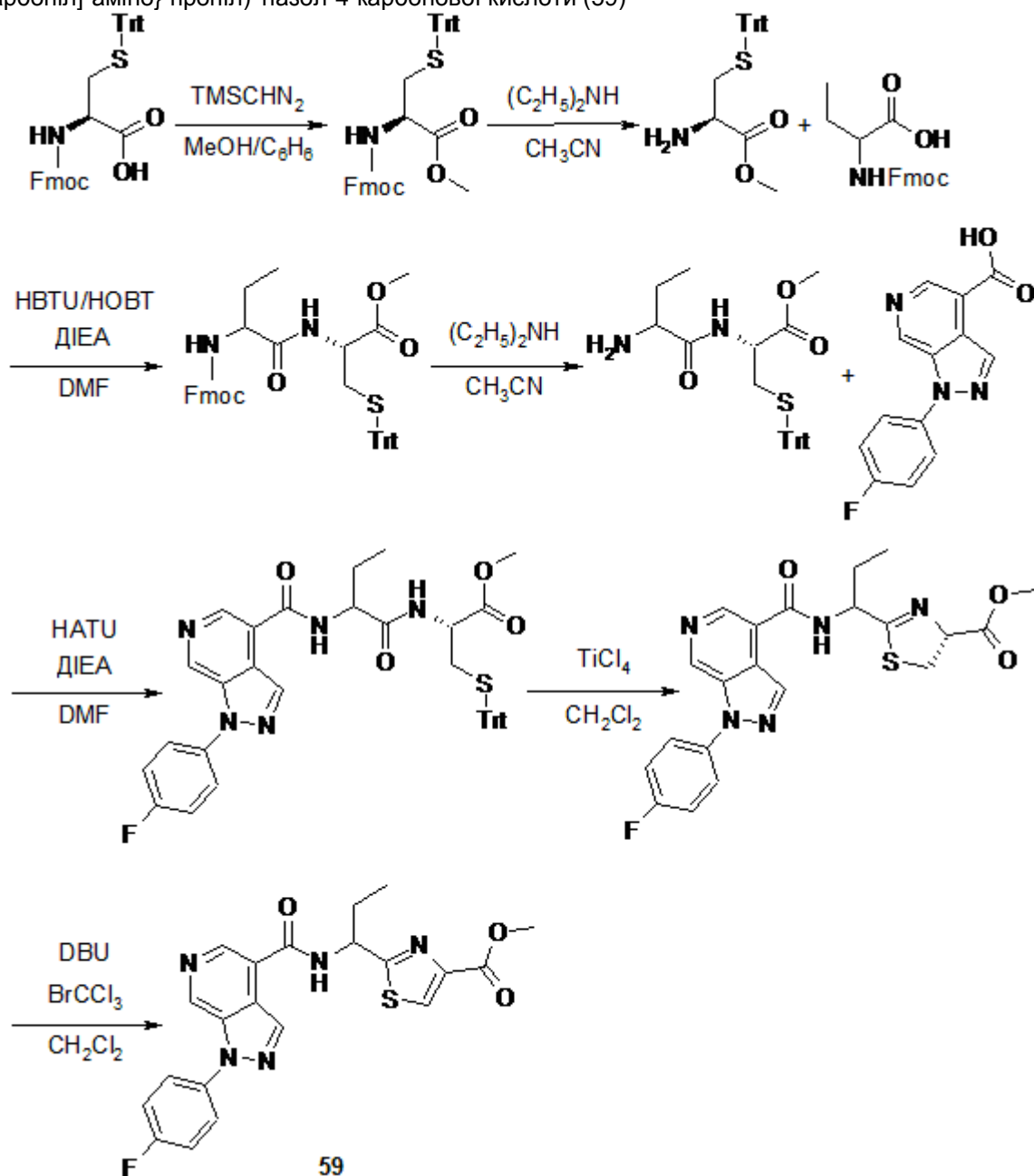
До охолодженого (0 °C) розчину метилового ефіру (2S, 3R)-2-(2-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутириламіно)-3-третилоксимасляної кислоти (1,47 г, 2,10 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (100 мл) додавали 1 М розчин HCl (6,30 мл, 6,30 ммоль) в ефірі. Через 30 хв. реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) і суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хв. водний шар екстрагували за допомогою  $CH_2Cl_2$  (2×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували й пропускали через шар силікагелю при елююванні в градієнтному режимі за допомогою 0-10 % метанолу в метиленхлориді й одержували метиловий ефір (2S, 3R)-2-(2-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутириламіно)-3-гідроксимасляної кислоти у вигляді білої твердої речовини. МС m/z 458,76 (MH<sup>+</sup>).

До розчину метилового ефіру (2S, 3R)-2-(2-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутириламіно)-3-гідроксимасляної кислоти (0,900 г, 1,96 ммоль) в THF (20,0 мл) додавали реагент Берджеса (0,586 г, 2,46 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 23 год. Потім суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в етилацетаті (100 мл) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) і розсолем (50 мл). Органічний шар сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в етилацетаті й одержували метиловий ефір (4S, 5S)-2-(1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-5-метил-4,5-дигідрооксазол-4-карбонової кислоти у вигляді білої спіненої речовини.

До охолодженого (0 °C) розчину метилового ефіру (4S, 5S)-2-(1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-5-метил-4,5-дигідрооксазол-4-карбонової кислоти (0,529 г, 1,20 ммоль) і ДБУ (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен) (360 мкл, 2,40 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (10,0 мл) додавали  $BrCCl_3$  (125 мкл, 1,26 ммоль). Потім суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 18 год. суміш розбавляли за допомогою  $CH_2Cl_2$  (50 мл) і екстрагували насиченим водним розчином хлориду амонію (2×50 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл) і розсолем (50 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % етилацетату в гептані й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС m/z 438,74 (MH<sup>+</sup>).

Метильний ефір 2-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-оксазол-4-карбонової кислоти також одержували з Fmoc-L-Ser(Trt)-OH за описаною вище методикою. МС m/z 424,74 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 59: Синтез метилового ефіру 2-(1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-тіазол-4-карбонової кислоти (59)



При перемішуванні до розчину Fmoc-L-Cys(Trt)-OH (2,34 г, 4,00 ммоль) у метанолі (4,0 мл) і бензолі (16 мл) додавали TMC-діазометан (2,40 мл, 4,80 ммоль). Через 1 год. суміш концентрували у вакуумі й одержували Fmoc-L-Cys(Trt)-OMe, який використовували на наступній стадії без очищення.

До розчину Fmoc-L-Cys(Trt)-OMe (2,58 г, 4,30 ммоль) в ацетонітрилі (20,0 мл) додавали діетиламін (20,0 мл). Через 30 хв. суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ацетонітрилі (3×10 мл) і концентрували у вакуумі й одержували L-Cys(Trt)-OMe у вигляді неочищеного продукту, який використовували без очищення.

До розчину Fmoc-DL-2-аміномасляної кислоти (Fmoc-DL-ABU-OH) (1,30 г, 4,00 ммоль) в DMF (15,0 мл) додавали HOBT (0,594 г, 4,40 ммоль) і HBTU (1,67 г, 4,40 ммоль). Через 10 хв. додавали розчин неочищеного L-Cys(Trt)-OMe (2,63 г, чистота 65 %, 4,53 ммоль) і ДІПЕА (1,46 мл, 8,39 ммоль) в DMF (5 мл). Через 18 год. суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в етилацетаті (100 мл) і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) і



розсолем (100 мл). Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-50 % етилацетату в гексанах і одержували Fmoc-DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe у вигляді білої твердої речовини.

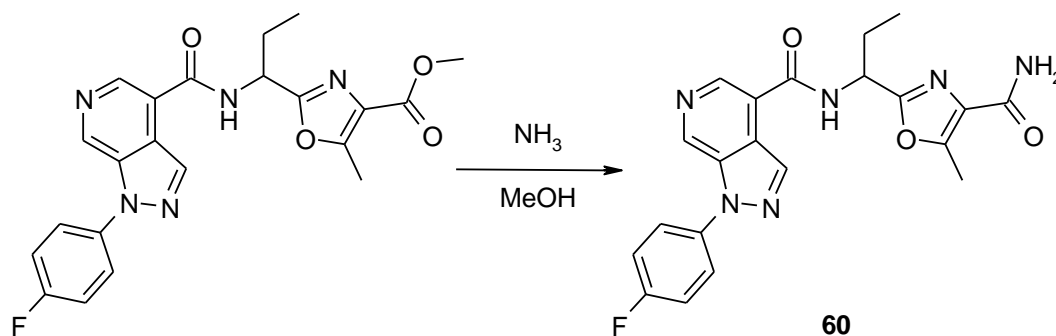
При перемішуванні розчин Fmoc-DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe (2,60 г, 3,80 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) обробляли діетиламіном (20 мл). Через 30 хв. суміш концентрували у вакуумі й залишок розчиняли в ацетонітрилі (10 мл) і концентрували у вакуумі (цю процедуру повторювали тричі) і одержували DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe у вигляді неочищеного продукту, який використовували без очищення.

Суспензію 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,905 г, 3,52 ммоль) в DMF (15 мл) перемішували протягом 10 хв. (до одержання дрібнодисперсної суспензії) і обробляли за допомогою HATU (1,47 г, 3,87 ммоль). Через 30 хв. отриману суміш обробляли за допомогою ДІПЕА (1,29 мл, 7,39 ммоль) і розчином DL-ABU-L-Cys(Trt)-OMe (2,76 г, чистота 65 %, 3,87 ммоль) в DMF (5 мл). Через 18 год. суміш концентрували у вакуумі й розчиняли в етилацетаті (100 мл). Розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×100 мл) і розсолем (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-80 % етилацетату в гептані й одержували метиловий ефір (R)-2-(2-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутириламіно)-3-третилсульфаніл-пропіонової кислоти.

До розчину метилового ефіру (R)-2-(2-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-бутириламіно)-3-третилсульфаніл-пропіонової кислоти (0,560 г, 0,798 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (24,0 мл) додавали 1 М розчин  $\text{TiCl}_4$  (2,40 мл, 2,40 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Через 2 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-80 % етилацетату в гептані й одержували метиловий ефір (R)-2-(1-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-4,5-дигідротіазол-4-карбонової кислоти.

До охолодженого (0 °C) розчину метилового ефіру (R)-2-(1-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-4,5-дигідротіазол-4-карбонової кислоти (0,296 г, 0,670 ммоль) і ДБУ (200 мкл, 1,34 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8,0 мл) додавали  $\text{BrCCl}_3$  (69,0 мкл, 0,700 ммоль). Потім суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 18 год. реакційну суміш розбавляли за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) і промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (3×10 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) і розсолем (10 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-80 % етилацетату в гептані й одержували шукану сполуку. МС  $m/z$  440,77 (MH+).

Приклад 60: Синтез [1-(4-карбамоіл-5-метилоксазол-2-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (60)

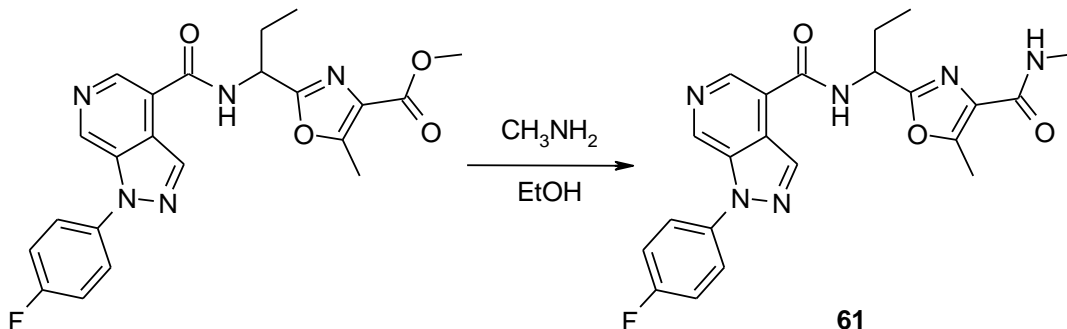


У герметизованій пробірці суміш метилового ефіру 2-(1-([1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-5-метилоксазол-4-карбонової кислоти (40 мг, 0,091 ммоль) в 7 М розчині аміаку в метанолі (525 мкл, 3,66 ммоль) перемішували при 90 °C. Через 34 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, у пробірці скидали тиск, її відкривали й суміш концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в метиленхлориді й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС  $m/z$  423,89 (MH+).

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 60:



[(S)-1-(4-карбамоїлтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 карбонової кислоти,  
 [1-(4-карбамоїлоксазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 карбонової кислоти й  
 5 {1-[4-(Карбамоїлметилкарбамоїл)-5-метилоксазол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-  
 піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.  
 Приклад 61: Синтез [1-(5-метил-4-метилкарбамоїлоксазол-2-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-  
 фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (61)

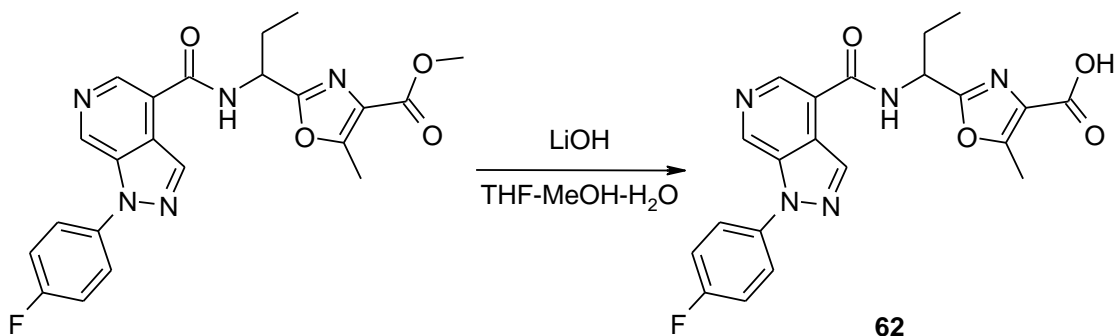


10 У герметизованій пробірці суміш метилового ефіру 2-(1-{[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-  
 с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-5-метилоксазол-4-карбонової кислоти (40 мг, 0,091 ммоль)  
 у розчині метиламін в етанолі (455 мкл, 33 % розчин, 3,66 ммоль) перемішували при 100 °С.  
 Через 16 год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, у пробірці скидали тиск,  
 її відкривали й суміш концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на  
 15 силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-8 % метанолу в  
 метиленхлориді й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС m/z 437,63  
 (МН<sup>+</sup>).

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 61:

20 [(S)-1-(4-метилкарбамоїлтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-  
 4-карбонової кислоти,  
 [1-(4-метилкарбамоїлоксазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-  
 карбонової кислоти й  
 {1-[5-метил-4-(метилкарбамоїлметилкарбамоїл)-оксазол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-  
 1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

25 Приклад 62: Синтез 2-(1-{[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-  
 пропіл)-5-метилоксазол-4-карбонової кислоти (62)



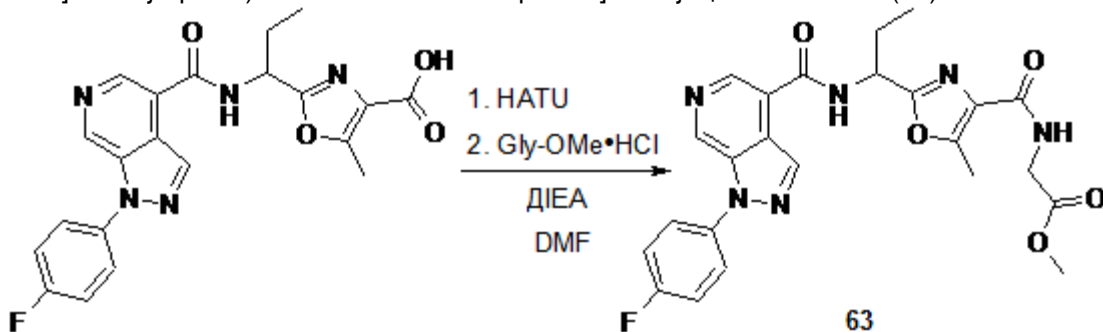
30 До розчину метилового ефіру 2-(1-{[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-  
 аміно}-пропіл)-5-метилоксазол-4-карбонової кислоти (95,0 мг, 0,217 ммоль) у суміші  
 THF/метанол/вода (3 мл, 3:1:1) додавали LiOH·H<sub>2</sub>O (36,5 мг, 0,869 ммоль). Через 3 год.  
 реакційну суміш підкисляли 2 М водним розчином хлористоводневої кислоти до рН 3-4 і  
 концентрували. Суміш розбавляли етилацетатом (25 мл) і водою (25 мл) і енергійно  
 перемішували. Через 5 год. гетерогенну суміш фільтрували й тверду речовину промивали  
 35 водою (до встановлення значення рН фільтрату, рівного 5), етилацетатом (3×10 мл) і сушили на  
 повітрі й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС m/z 424,74 (МН<sup>+</sup>).

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 62:

2-(1-{[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-тіазол-4-  
 карбонова кислота й  
 2-(1-{[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно}-пропіл)-оксазол-4-

карбонова кислота.

Приклад 63: Синтез метилового ефіру {2-(1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-5-метилоксазол-4-карбоніл]аміно}оцтової кислоти (63)

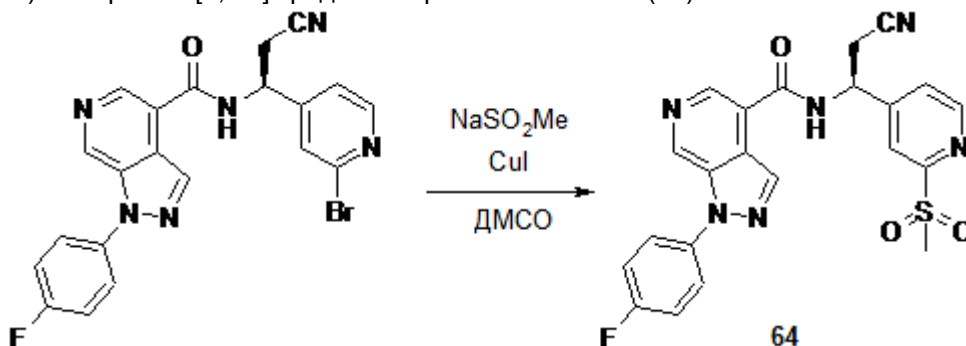


До розчину 2-(1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-5-метилоксазол-4-карбонової кислоти (0,130 г, 0,307 ммоль) в DMF (3 мл) додавали HATU (0,140 г, 0,368 ммоль). Через 10 хв. додавали ДІПЕА (215 мкл, 1,22 ммоль) і Gly-OMe·HCl (46,2 мг, 0,368 ммоль). Через 18 год. суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (30 мл) і промивали 2 н. розчином гідроксиду натрію (3×10 мл), насиченим водним розчином хлориду амонію (2×10 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) і розсолем (10 мл). Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-4 % метанолу в етилацетаті й одержували шукану сполуку. МС m/z 495,71 (M<sup>+</sup>).

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 63:  
{1-[4-(Ціанометилкарбамоїл)-оксазол-2-іл]-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й

{1-[4-(Ціанометилкарбамоїл)-5-метилоксазол-2-іл]-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 64: Синтез [(S)-2-ціано-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (64)



Розчин [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-2-ціаноетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (122 мг, 0,262 ммоль), метансульфілату натрію (53,5 мг, 0,524 ммоль) і йодиду міді (I) (99,8 мг, 0,524 ммоль) у ДМСО (2,5 мл) вакуумували й тричі продували аргоном і нагрівали при 130 °С. Через 45 хв. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали N, N'-диметилетилендіамін (112 мкл, 1,05 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв. і потім розбавляли етилацетатом (20 мл), перемішували протягом 15 хв. і додавали насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл). Суміш обробляли ультразвуком протягом 30 хв. і потім розбавляли етилацетатом (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (2×50 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл), розсолем (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-8 % метанолу в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Тверду речовину додатково очищали за допомогою ВЕРХ на колонку C18 у градієнтному режимі з використанням 5-95 % ацетонітрилу + 0,1 % TFA і води + 0,1 % TFA і одержували шукану сполуку. МС m/z 465,68 (M<sup>+</sup>).

Наступні сполуки також одержували за методикою, описаною в прикладі 64:

[(R)-2-гідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-

піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

(2-метансульфоніл-6-метилпіридин-4-ілметил)-амід

1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-

с]піридин-4-карбонової кислоти,

[1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-1-метилетил]-амід

1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-

с]піридин-4-карбонової кислоти,

[1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-1-метилпропіл]-амід

1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-

с]піридин-4-карбонової кислоти,

[1-етил-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід

1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-

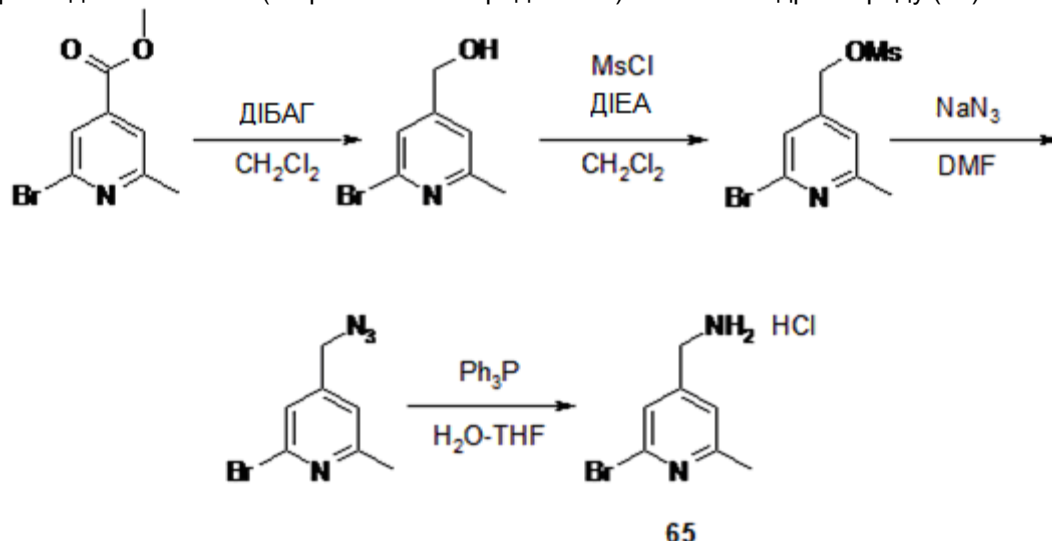
с]піридин-4-карбонової кислоти й

[(R)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-2-метоксіетил]-амід

1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-

с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 65: Синтез С-(2-бром-6-метилпіридин-4-іл)-метиламінгідрохлориду (65)



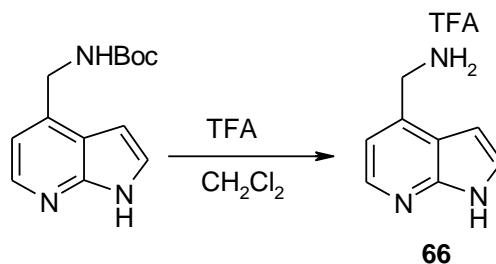
До охолодженого (-78 °С) розчину метилового ефіру 2-бром-6-метилізонікотинової кислоти (1,90 г, 8,26 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) додавали 1 М розчин ДІБАГ (діізобутилалюмінійгідрид) (24,8 мл, 24,8 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Суміші давали нагрітись до кімнатної температури. Через 12 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл). Через 5 год. фази розділяли й водний шар екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % етилацетату в гептані й одержували (2-бром-6-метилпіридин-4-іл)-метанол у вигляді білої твердої речовини. МС  $m/z$  202,45 (M<sup>+</sup>), 204,44 (M+2).

До розчину (2-бром-6-метилпіридин-4-іл)-метанолу (0,300 г, 1,48 ммоль) у дихлорметані (2,0 мл) додавали ДІПЕА (776 мкл, 4,45 ммоль). Отриману суміш охолоджували до 0 °С і додавали метансульфонілхлорид (120 мкл, 1,56 ммоль). Через 1 год. реакційну суміш розбавляли за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) і промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (3×10 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (10 мл) і розсолем (10 мл). Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували й одержували 2-бром-6-метилпіридин-4-ілметиловий ефір метансульфонової кислоти у вигляді неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії без очищення.

До розчину 2-бром-6-метилпіридин-4-ілметилового ефіру метансульфонової кислоти (410 мг, 1,46 ммоль) в DMF (2,0 мл) додавали азид натрію (238 мг, 3,66 ммоль). Через 15 год. реакцію зупиняли водою (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (10 мл) і розсолем (10 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок пропускали через шар силікагелю при елююванні за допомогою 30 % етилацетату в гептані й одержували 4-азидометил-2-бром-6-метилпіридин.

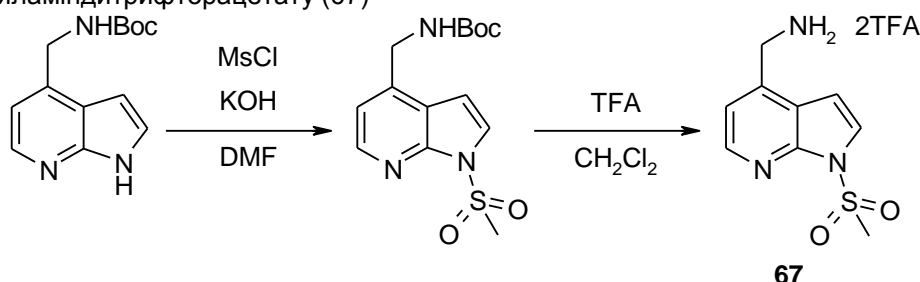
До розчину 4-азидометил-2-бром-6-метилпіридину (309 мг, 1,36 ммоль) в THF (4,0 мл) додавали трифенілфосфін (446 мг, 1,70 ммоль), потім воду (400 мкл). Через 17 год. реакційну суміш концентрували. Залишок піддавали розподілу між 1 М розчином хлористоводневої кислоти (50 мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Водну фазу відокремлювали й екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×50 мл). Водний шар випарювали у високому вакуумі й одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини. МС  $m/z$  201,40 (M<sup>+</sup>), 203,38 (M+2).

Приклад 66: Синтез С-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-метиламінтрифторацетату (66)



До розчину трет-бутилового ефіру (1H-піроло[2,3-b]піридин-4-ілметил)-карбамінової кислоти (200 мг, 0,809 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,58 мл, 20,6 ммоль). Через 14 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі й одержували шукану сполуку, яку використовували без очищення.

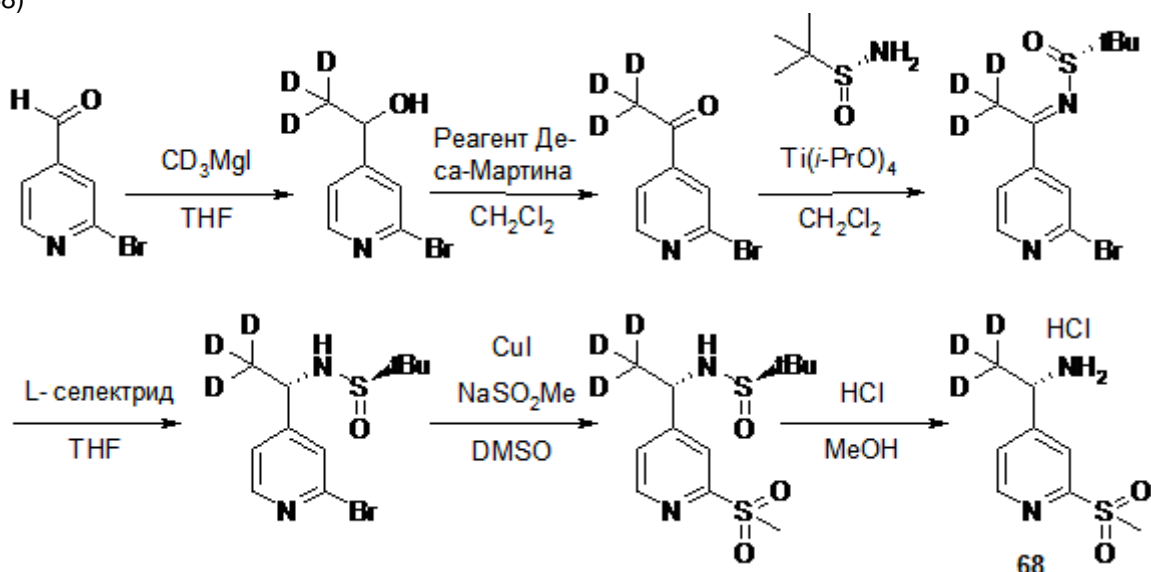
Приклад 67: Синтез C-(1-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-метиламідитрифторацетату (67)



При перемішуванні до розчину трет-бутилового ефіру (1H-піроло[2,3-b]піридин-4-ілметил)-карбамінової кислоти (400 мг, 1,62 ммоль) в DMF (10,0 мл) додавали порошкоподібний KOH (143 мг, 1,88 ммоль). Через 15 хв. додавали метансульфонілхлорид (137 мкл, 1,78 ммоль). Через 15 год. суміш розбавляли водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (25 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-50 % етилацетату в гептані й одержували трет-бутиловий ефір (1-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-ілметил)-карбамінової кислоти.

До розчину трет-бутилового ефіру (1-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-ілметил)-карбамінової кислоти (100 мг, 0,307 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,600 мл, 7,80 ммоль). Через 14 год. реакційну суміш концентрували у вакуумі й одержували шукану сполуку, яку використовували без очищення. MS  $m/z$  226,42 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 68: Синтез (S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-2,2,2-D3-амінгідрохлориду (68)



1,0 М Розчин метил(D3)магніййодиду в ефірі (30,0 мл, 30,0 ммоль) протягом 20 хв. додавали до охолодженого ( $-78^\circ\text{C}$ ) розчину 2-бромпіридин-4-карбальдегіду (5,00 г, 26,8 ммоль) у безводному THF (50,0 мл). Через 1 год. суміш протягом 3 год. нагрівали до кімнатної

температури. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (200 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували етилацетатом (200 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (200 мл) і розсолем (200 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-50 % етилацетату в гептані й одержували 1-(2-бромпіридин-4-іл)-етан-2,2,2-D3-ол у вигляді безбарвного масла.

До охолодженого ( $0^\circ\text{C}$ ) розчину 1-(2-бромпіридин-4-іл)-етан-2,2,2-D3-олу (5,50 г, 26,8 ммоль) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50,0 мл) додавали періодинан Деса-Мартіна (11,4 г, 26,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. і потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл). Через 30 хв. отриману суміш фільтрували через шар діатомової землі й промивали етилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) і розсолем (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-25 % етилацетату в гептані й одержували 1-(2-бромпіридин-4-іл)-етан-2,2,2-D3-он у вигляді білої твердої речовини.

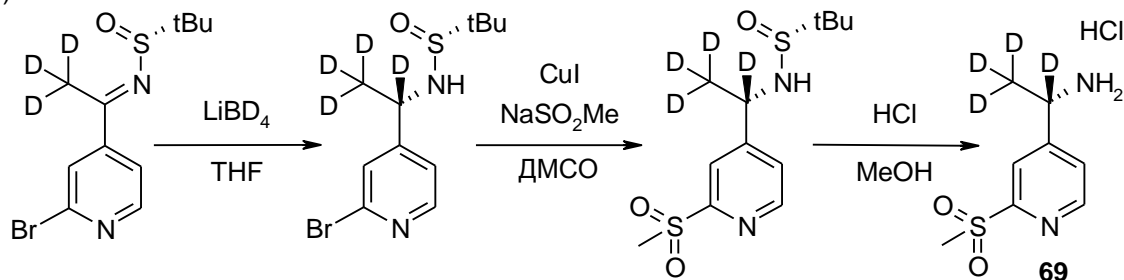
Розчин 1-(2-бромпіридин-4-іл)-етан-2,2,2-D3-ону (3,00 г, 14,8 ммоль) і R-(+)-2-метилпропан-2-сульфінамід (2,14 г, 17,7 ммоль) і  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (4,62 г, 16,3 ммоль) у безводному дихлорметані (30 мл) нагрівали при  $40^\circ\text{C}$ . Через 18 год. суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі й розчиняли в етилацетаті (50 мл). Розчин при перемішували повільно обробляли водою (50 мл). Через 45 хв. суміш фільтрували через шар діатомової землі й шар промивали етилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 30-50 % етилацетату в гептані й одержували [1-(2-бромпіридин-4-іл)-ет-2,2,2-D3-иліден]-амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти у вигляді жовтого масла.

До охолодженого ( $-78^\circ\text{C}$ ) розчину [1-(2-бромпіридин-4-іл)-ет-2,2,2-D3-иліден]-аміду (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (1,00 г, 3,26 ммоль) в THF (30,0 мл) додавали 1 М розчин L-селектриду в THF (6,53 мл, 6,53 ммоль). Через 3 год. реакцію зупиняли водним розчином хлориду амонію (10 мл). Водну фазу відокремлювали й екстрагували етилацетатом ( $2 \times 30$  мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-5 % метанолу в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і одержували [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-етил-2,2,2-D3]-амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти у вигляді прозорого масла.

[(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-2,2,2-D3]-амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти одержували з [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-етил-2,2,2-D3]-аміду (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (200 мг, 0,649 ммоль) за методикою, описаною в прикладі 64.

До розчину [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-2,2,2-D3]-аміду (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (82,0 мг, 0,267 ммоль) у метанолі (1,0 мл) додавали 4 н. розчин  $\text{HCl}$  у діоксані (70,0 мл, 0,280 ммоль). Через 1 год. суміш концентрували у вакуумі до об'єму, рівного половині вихідного, розбавляли толуолом (4 мл) і концентрували досуха (процедуру повторювали тричі) і одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини, яку використовували без очищення.

Приклад 69: Синтез (S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-1,2,2,2-D4-амінгідрохлориду (69)



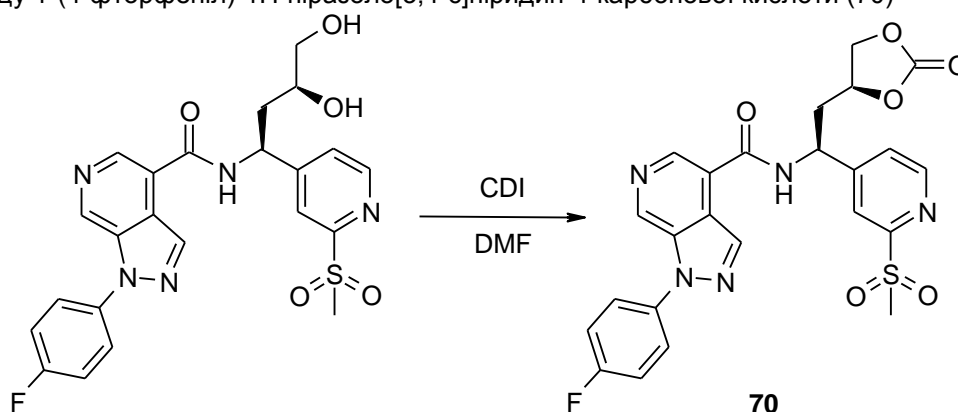
До охолодженого ( $-78^\circ\text{C}$ ) розчину [1-(2-бромпіридин-4-іл)-ет-2,2,2-D3-иліден]-аміду (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (1,00 г, 3,26 ммоль) в THF (30 мл) додавали (D4)-борогідрид літію (168 мг, 6,53 ммоль). Через 1 год. суміш протягом 2 год. нагрівали до кімнатної температури й потім реакцію зупиняли водним розчином хлориду амонію (30 мл). Водний шар

відокремлювали й екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-5 % метанолу в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і одержували [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-етил-1,2,2,2-D4]-амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти у вигляді прозорого масла.

[(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-1,2,2,2-D4]-амід (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти одержували з [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-етил-1,2,2,2-D4]-аміду (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (175 мг, 0,566 ммоль) за методикою, описаною в прикладі 64.

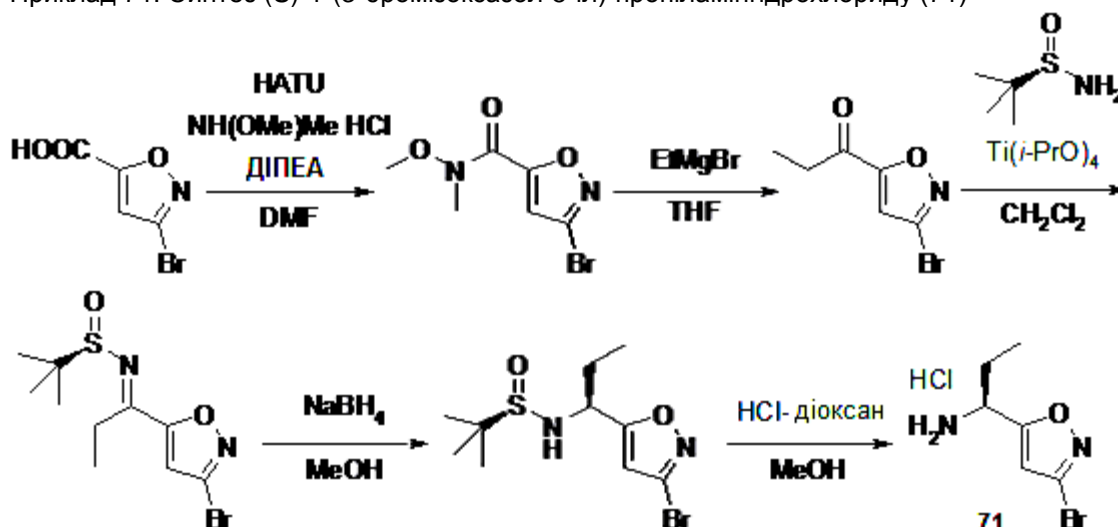
До розчину [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-1,2,2,2-D4]-аміду (R)-2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (93,6 мг, 0,303 ммоль) у метанолі (1,0 мл) додавали 4 н. розчин  $\text{HCl}$  у діоксані (79,6 мкл, 0,319 ммоль). Через 1 год. суміш концентрували у вакуумі до об'єму, рівного половині вихідного, розбавляли толуолом (4 мл) і концентрували досуха (процедуру повторювали тричі) і одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини, яку використовували без додаткової обробки.

Приклад 70: Синтез [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-2-(2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)-етил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (70)



До охолодженого (0 °C) розчину [(1S, 3S)-3,4-дигідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (50,0 мг, 0,100 ммоль) в DMF (1 мл) додавали CDI (32,4 мг, 0,200 ммоль). Потім суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Через 12 год. реакційну суміш виливали у воду (10 мл) і екстрагували етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали водним розчином хлориду амонію (3×10 мл) і розсолем (10 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-6 % метанолу в метиленхлориді. Отриману після колонкової хроматографії тверду речовину кристалізували з метиленхлориду й одержували шукану сполуку у вигляді білих голкоподібних кристалів.  $\text{MS } m/z$  526,64 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 71: Синтез (S)-1-(3-бромізоксазол-5-іл)-пропіламінідхлориду (71)



До розчину 3-бромізоксазол-5-карбонової кислоти (2,85 г, 14,8 ммоль) в DMF (74 мл)

додавали 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронійгексафторфосфат (НАТУ) (6,89 г, 18,1 ммоль). Розчин охолоджували (0 °С) і додавали ДІПЕА (10,5 мл, 60,3 ммоль), потім N, O-диметилгідроксиламінгідрохлорид (1,81 г, 18,6 ммоль) і реакційну суміш витримували при кімнатній температурі. Через 25 год. додавали ДМАП (N, N-4-диметиламінопіридин) (183 мг, 1,50 ммоль). Через 38 год. суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, водою, розсолем, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % EtOAc у гептані й одержували метоксиметиламід 3-бромізоксазол-5-карбонової кислоти у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС m/z 235 (M), 237 (M+2).

До охолодженого (-78 °С) розчину метоксиметиламиду 3-бромізоксазол-5-карбонової кислоти (1,20 г, 5,11 ммоль) в THF (56 мл) протягом 5 хв. по краплях додавали 1 М розчин етилмагнійброміду (13,0 мл, 13,0 ммоль) в THF. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (гексани-EtOAc 4:1). Через 5 год. реакційну суміш за допомогою канюлі розміру 16 при 0 °С перенесли в насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl (75 мл). Отриману гетерогенну суміш нагрівали до кімнатної температури й витримували при цій же температурі протягом 15 год. Потім водну фазу екстрагували за допомогою Et<sub>2</sub>O (2×) і EtOAc (2×). Об'єднані органічні екстракти промивали розсолем, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували у вакуумі й одержували 1-(3-бромізоксазол-5-іл)-пропан-1-он у вигляді жовтогарячої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

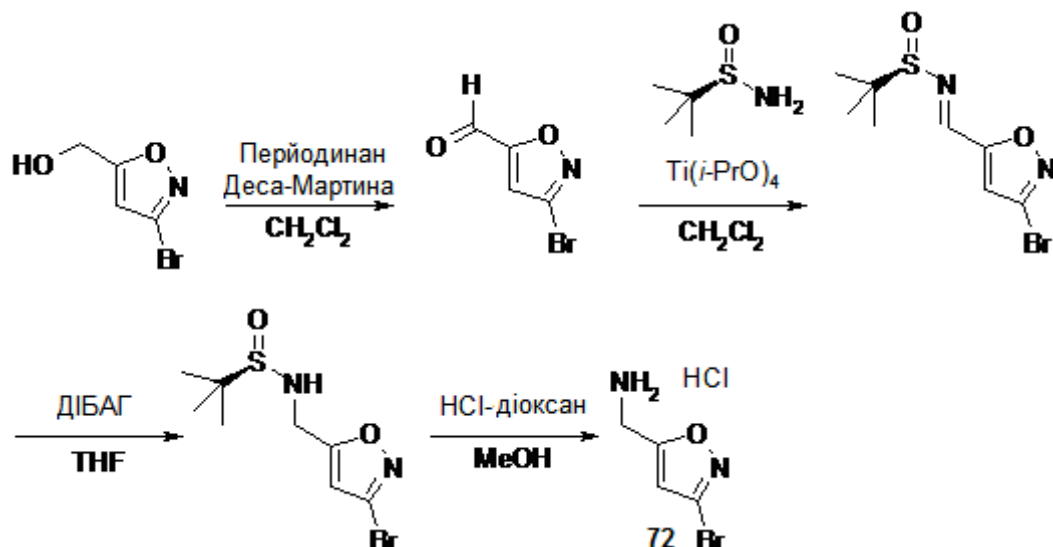
До розчину 1-(3-бромізоксазол-5-іл)-пропан-1-ону (452 мг, 2,22 ммоль) і (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамиду (342 мг, 2,82 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) додавали ізопропоксид титану (IV) (1,4 мл, 4,9 ммоль) і суміш нагрівали при 45 °С. Через 24 год. перебіг реакції перевіряли за допомогою РХ-МС і розчинник частково видаляли у вакуумі й отриманий залишок розбавляли за допомогою EtOAc (32 мл) і насиченим водним розчином NaCl (8 мл) додавали. Гетерогенну суміш фільтрували через шар діатомової землі. Шар, що містить EtOAc, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % EtOAc у гептані й одержували [1-(3-бромізоксазол-5-іл)-проп-(Е)-іліден]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти. МС m/z 307 (M), 309 (M+2).

До охолодженого (0 °С) розчину [1-(3-бромізоксазол-5-іл)-проп-(Е)-іліден]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (208 мг, 0,677 ммоль) в MeOH (11 мл) трьома порціями додавали борогідрид натрію (9,1 мг, 0,24 ммоль). Через 2 год. суміш протягом 1 год. нагрівали до кімнатної температури. Потім реакцію зупиняли насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (21 мл) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували у вакуумі. Аналіз неочищеної речовини за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР показував присутність діастереоізомерів у співвідношенні 7:3, [(S)-1-(3-бромізоксазол-5-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти й [(R)-1-(3-бромізоксазол-5-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти відповідно. Суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 20-100 % EtOAc у гептані. МС m/z 309,41 (M), 311,38 (M+2).

До розчину [(S)-1-(3-бромізоксазол-5-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (17,5 мг, 0,0566 ммоль) в MeOH (1 мл) по краплях додавали 4 М розчин HCl у діоксані (0,70 мл, 0,28 ммоль). Через 2,5 год. суміш концентрували у вакуумі й одержували шукану сполуку, яку використовували без очищення. МС m/z 188,24 (M-53), 190,20 (M+2-53).

Приклад 72: Синтез С-(3-бромізоксазол-5-іл)-метиламінгідрохлориду (72)





До охолодженого ( $0^\circ\text{C}$ ) розчину 3-бромізоксазол-5-іл)-метанолу (560 мг, 3,15 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (31 мл) трьома порціями додавали періодинан Деса-Мартіна (2,00 г, 4,72 ммоль) і суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 4 год. суміш розбавляли за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 мл) і додавали суміш насиченого водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) і насиченого водного розчину  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 мл) сполуки 1:1. Через 15 год. водний шар відокремлювали й екстрагували за допомогою  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×) і  $\text{EtOAc}$  (2×). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й концентрували у вакуумі й одержували 3-бромізоксазол-5-карбальдегід у вигляді жовтувато-оранжевої твердої речовини. МС  $m/z$  194,00 ( $\text{M}+\text{H}_2\text{O}$ ); 195,97 ( $\text{M}+2$ ).

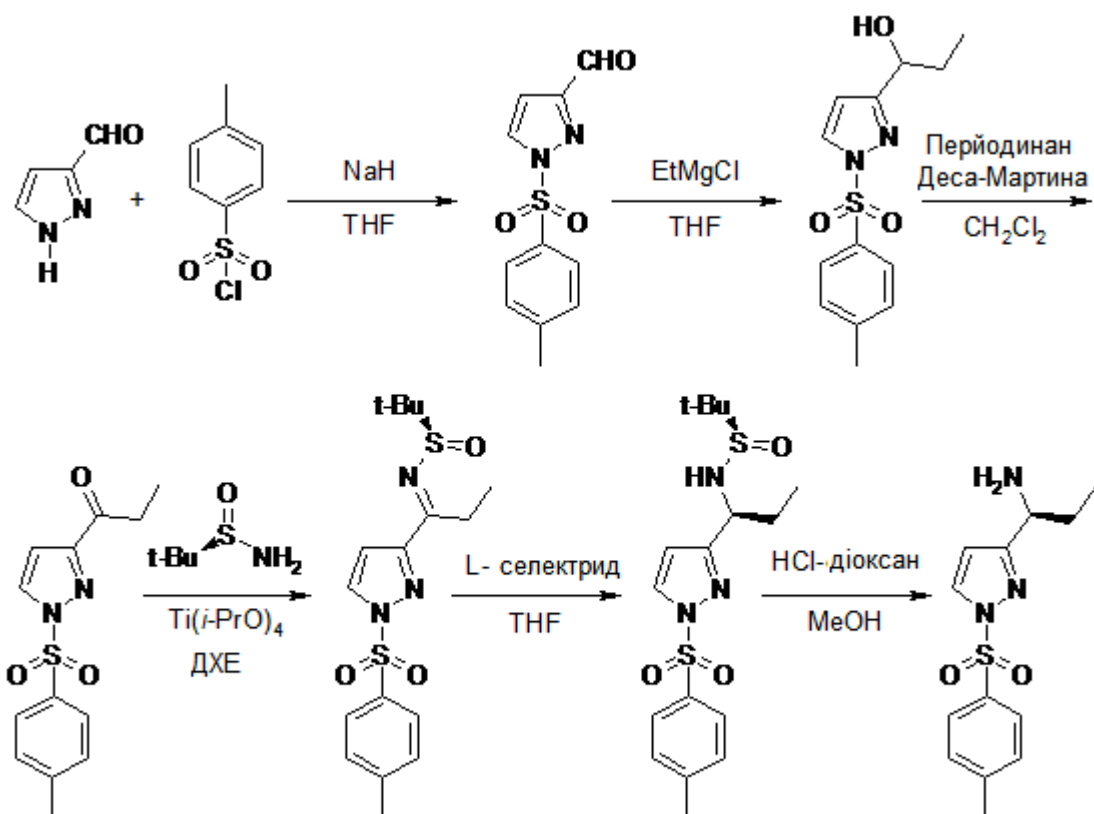
До розчину 3-бромізоксазол-5-карбальдегіду (182 мг, 1,03 ммоль) і (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамід (150 мг, 1,21 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) додавали ізопропоксид титану (IV) (0,667 мл, 2,28 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 22 год. розчинник видаляли у вакуумі розчин, що й залишився, розбавляли за допомогою  $\text{EtOAc}$  (33 мл) і додавали насичений водний розчин  $\text{NaCl}$  (6 мл). Отриману гетерогенну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 30 хв. суміш фільтрували через шар діатомової землі. Шар, що містить  $\text{EtOAc}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 %  $\text{EtOAc}$  у гептані й одержували 1-(3-бромізоксазол-5-іл)-мет-(E)-іліденамід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До охолодженого ( $-78^\circ\text{C}$ ) жовтому розчину 1-(3-бромізоксазол-5-іл)-мет-(E)-іліденамід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (129 мг, 0,462 ммоль) в THF (7 мл) по краплях додавали 1 М розчин ДІБАГ (1,2 мл, 1,2 ммоль) у гексанах. Через 1,5 год. реакцію зупиняли за допомогою MeOH (4 мл) і охолодну баню видаляли. Суміш концентрували у вакуумі й залишок обробляли 1 н. водним розчином  $\text{NaOH}$  (10 мл) і екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (3×). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й концентрували у вакуумі й одержували (3-бромізоксазол-5-ілметил)-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти, який використовували без додаткового очищення. МС  $m/z$  281,35 ( $\text{M}$ ), 283,32 ( $\text{M}+2$ ).

До розчину (3-бромізоксазол-5-ілметил)-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (128 мг, 0,455 ммоль) в MeOH (5 мл) по краплях додавали 4 М розчин HCl у діоксані (0,350 мл, 1,40 ммоль). Через 2 год. і 10 хв. реакційну суміш концентрували у вакуумі й одержували шукану сполуку, яку використовували без додаткового очищення.

Приклад 73: (S)-1-[1-(Толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-іл]-пропіламін (73)





73

До розчину 1H-піразол-3-карбальдегіду (3,00 г, 31,22 ммоль) в THF додавали 60 % NaH (1,64 г, 41,00 ммоль) у мінеральному маслі. Через 20 хв. додавали п-толуолсульфонілхлорид (7,82 г, 41,00 ммоль). Через 2 год. реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 10-50 % EtOAc у гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували 1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-карбальдегід у вигляді білої твердої речовини.

До охолодженого (-40 °C) розчину 1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-карбальдегіду (1,50 г, 5,99 ммоль) в THF додавали 2 М розчин етилмагнійхлориду (3,00 мл, 6,00 ммоль) в THF. Через 3 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію й екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували 1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-іл]-пропан-1-ол.

До розчину 1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-іл]-пропан-1-ол (2,20 г, 7,85 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали періодинан Деса-Мартіна (4,24 г, 10,00 ммоль). Через 12 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином бікарбонату натрію й фільтрували через діатомову землю й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні з використанням 30 % EtOAc у гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували 1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-іл]-пропан-1-он.

До розчину 1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-іл]-пропан-1-ону (2,10 г, 7,55 ммоль) у дихлоретані додавали (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамід (1,45 г, 12,00 ммоль) і ізопропоксид титану (IV) (4,26 г, 15,00 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc і по краплях додавали насичений водний розчин NaCl. Через 20 хв. розчин пропускали через діатомову землю. Об'єднані органічні речовини промивали розсолем і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі й одержували [1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-іл]-проп-(E)-іліден]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До охолодженого (-78 °C) розчину [1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-іл]-проп-(E)-іліден]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (2,00 г, 5,24 ммоль) в THF додавали 1 М розчин L-селектриду (5,27 мл, 5,27 ммоль) в THF. Через 6 год. реакцію зупиняли насиченим

водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і суміш екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , розсоллом, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні з використанням 20-40 % етилацетату в гептані. Головні фракції (один

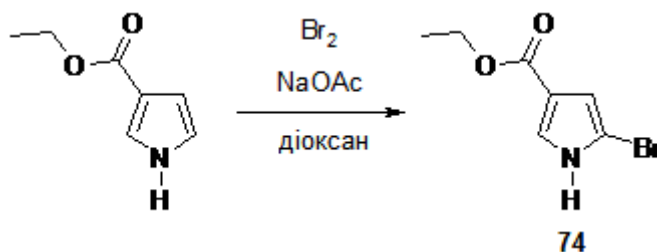
діастереоізомер) об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували {(S)-1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-іл]-пропіл}-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До розчину {(S)-1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-3-іл]-пропіл}-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (1,00 г, 2,61 ммоль) в  $\text{MeOH}$  додавали 4 М розчин  $\text{HCl}$  у діоксані (1 мл, 4 ммоль). Через 2 год. розчинник видаляли у вакуумі. Залишок підлугували насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі й одержували шукану сполуку.

(S)-1-[1-(Толуол-4-сульфоніл)-1H-імідазол-4-іл]-пропіламін також одержували з 1H-імідазол-4-карбальдегіду й

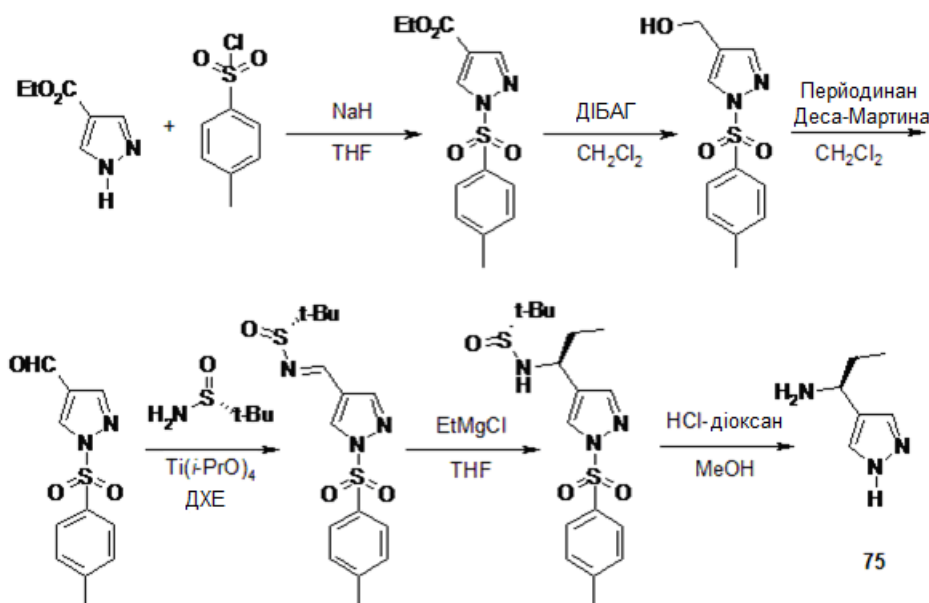
(S)-1-(4-бром-2-метил-2H-піразол-3-іл)-пропіламін одержували з 4-бром-2-метил-2H-піразол-3-карбальдегіду за методикою, описаною в прикладі 73.

Приклад 74: Етиловий ефір 5-бром-1H-пірол-3-карбонової кислоти (74)



До розчину метил-1H-піролкарбоксилату (4,00 г, 32,00 ммоль) у діоксані додавали безводний ацетат натрію (4,92 г, 60,00 ммоль), потім по краплях додавали розчин бром (32,00 ммоль) у діоксані (150 мл). Через 4 год. розчинник частково видаляли у вакуумі й залишок виливали в охолоджений льодом 5 % водний розчин карбонату натрію (100 мл) і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні з використанням 10-40 % етилацетату в гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували шукану сполуку.

Приклад 75: (S)-1-(1H-піразол-4-іл)-пропіламін (75)



До розчину етил-1H-піразол-4-карбоксилату (4,50 г, 32,11 ммоль) в  $\text{THF}$  додавали 60 %  $\text{NaH}$  (1,60 г, 40,00 ммоль) у мінеральному маслі. Через 20 хв. додавали п-толуолсульфонілхлорид. Через 3 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при

елююванні з використанням 30-50 % етилацетату в гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували етиловий ефір 1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти.

До охолодженого (-78 °C) розчину етилового ефіру 1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (0,90 г, 3,06 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> по краплях додавали 1 М розчин ДІБАГ (11,00 мл, 11,00 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Через 4 год. реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 8 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Через 2 год. розчин пропускали через діатомову землю. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі й одержували [1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-4-іл]-метанол.

До розчину [1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-4-іл]-метанолу (5,20 г, 20,61 ммоль) в THF додавали періодинан Деса-Мартіна (15,00 г, 35,37 ммоль). Через 3 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і фільтрували через діатомову землю. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 20-50 % етилацетату в гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували 1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-4-карбальдегід.

До розчину 1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-4-карбальдегіду (5,20 г, 20,78 ммоль) у дихлоретані додавали (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамід (4,24 г, 35,00 ммоль) і ізопропоксид титану (IV) (12,00 г, 42,00 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 12 год. суміш охолоджували, концентрували у вакуумі, розбавляли етилацетатом і по краплях додавали насичений водний розчин NaCl. Через 20 хв. розчин фільтрували через діатомову землю. Органічний шар промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі й одержували 1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-4-іл]-метил-(E)-иліденамід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До охолодженого (-40 °C) розчину 1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-4-іл]-метил-(E)-иліденаміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (7,00 г, 19,80 ммоль) в THF по краплях додавали 2 М розчин етилмагнійхлориду (12,50 мл, 25,00 ммоль) в THF. Через 3 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні з використанням 10-40 % етилацетату в гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували {(S)-1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-4-іл]-пропіл}-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

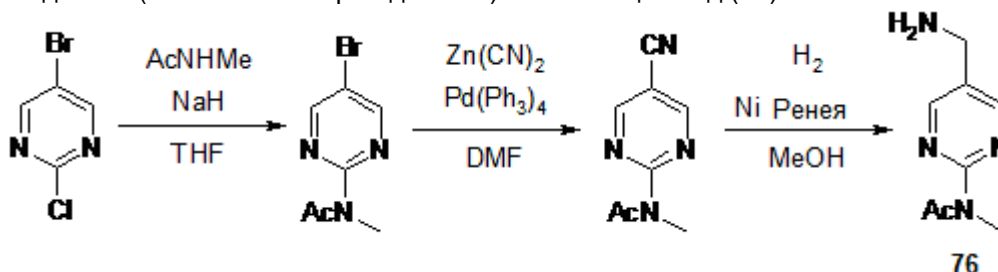
До розчину {(S)-1-[1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піразол-4-іл]-пропіл}-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (2,00 г, 5,22 ммоль) в MeOH додавали 4 М розчин HCl (5,0 мл, 20 ммоль) у діоксані. Через 12 год. розчинник частково видаляли у вакуумі. Залишок підлугували насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі й одержували шукану сполуку.

Наступні хіральні проміжні продукти також одержували за методикою, описаною в прикладі 75:

(S)-1-[4-бром-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-пірол-2-іл]-пропіламін і

(S)-1-[5-бром-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-пірол-2-іл]-пропіламін.

Приклад 76: N-(5-амінометилпіримідин-2-іл)-N-метилацетамід (76)



До розчину 5-бром-2-хлорпіримідину (2,00 г, 10,34 ммоль) в THF додавали 60 % NaH (0,34 г, 14,00 ммоль) у мінеральному маслі. Через 20 хв. по краплях додавали N-метилацетамід (0,80 г, 11,00 ммоль). Через 2 год. реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні з використанням 30 % етилацетату в гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли

у вакуумі й одержували N-(5-бромпіримідин-2-іл)-N-метилацетамід.

У герметизовану пробірку додавали N-(5-бромпіримідин-2-іл)-N-метилацетамід (0,70 г, 3,04 ммоль),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0,59 г, 5,00 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,35 г, 0,30 ммоль) у безводному DMF і суміш дегазували аргоном протягом 5 хв. і потім нагрівали при 120 °С. Через 5 год. суміш охолоджували й розбавляли насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні шари промивали розсолом, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні з використанням 20 % етилацетату в гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували N-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-метилацетамід.

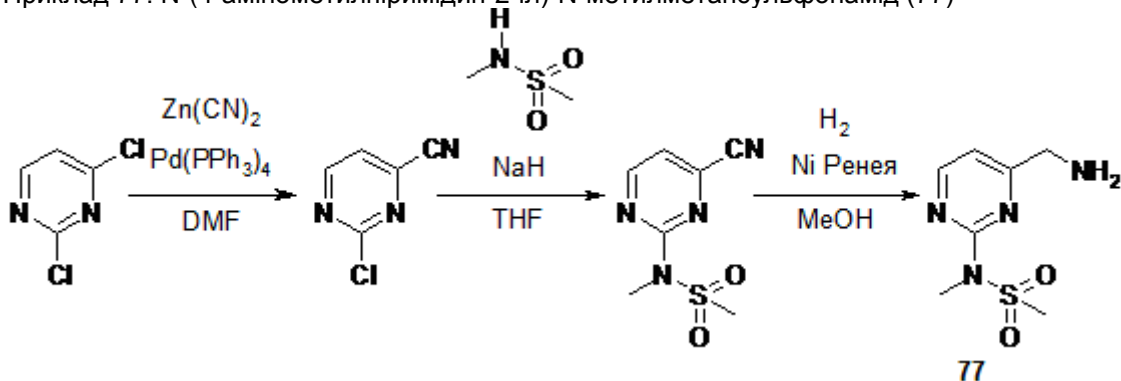
Розчин N-(5-ціанопіримідин-2-іл)-N-метилацетаміду (0,08 г, 0,45 ммоль) в MeOH і 28 % водному розчині гідроксиду амонію (0,80 мл, 0,45 ммоль) гідрували над каталізатором Ni Ренея в апараті для гідрування в безперервному потоці (умови: швидкість потоку 1 мл/хв., 25 °С, 10 бар). Через 2 год. розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні з використанням 5 % MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували шукану сполуку.

Наступні проміжні продукти також одержували за методикою, описаною в прикладі 76:

N-(5-амінометилпіримідин-2-іл)-N-метилметансульфонамід і

C-(2-морфолін-4-ілпіримідин-5-іл)-метиламін.

Приклад 77: N-(4-амінометилпіримідин-2-іл)-N-метилметансульфонамід (77)

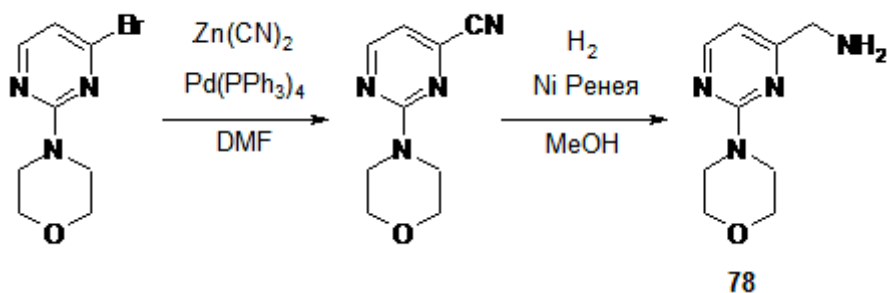


У герметизованій пробірці суміш 2,4-дихлорпіримідину (3,00 г, 20,14 ммоль),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (2,46 г, 21,00 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (2,32 г, 2,00 ммоль) у безводному DMF дегазували аргоном протягом 10 хв. і потім нагрівали при 120 °С протягом 2 год. Після охолодження, реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолом, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні з використанням 20 % етилацетату в гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували 2-хлорпіримідин-4-карбонітрил.

До розчину 2-хлорпіримідин-4-карбонітрилу (0,20 г, 1,43 ммоль) в THF додавали 60 % NaH (0,05 г, 2,00 ммоль) у мінеральному маслі. Через 20 хв. додавали N-метилметансульфонамід (0,22 г, 2,00 ммоль). Через 3 год. реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолом, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні з використанням 30 % етилацетату в гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували N-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-метилметансульфонамід.

Розчин N-(4-ціанопіримідин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (0,15 г, 0,71 ммоль) в MeOH і 28 % водному розчині гідроксиду амонію (1,2 мл, 0,70 ммоль) гідрували над каталізатором Ni Ренея в апараті для гідрування в безперервному потоці (умови: 1 мл/хв., 25 °С, 10 бар). Через 2 год. розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні з використанням 5 % MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували шукану сполуку.

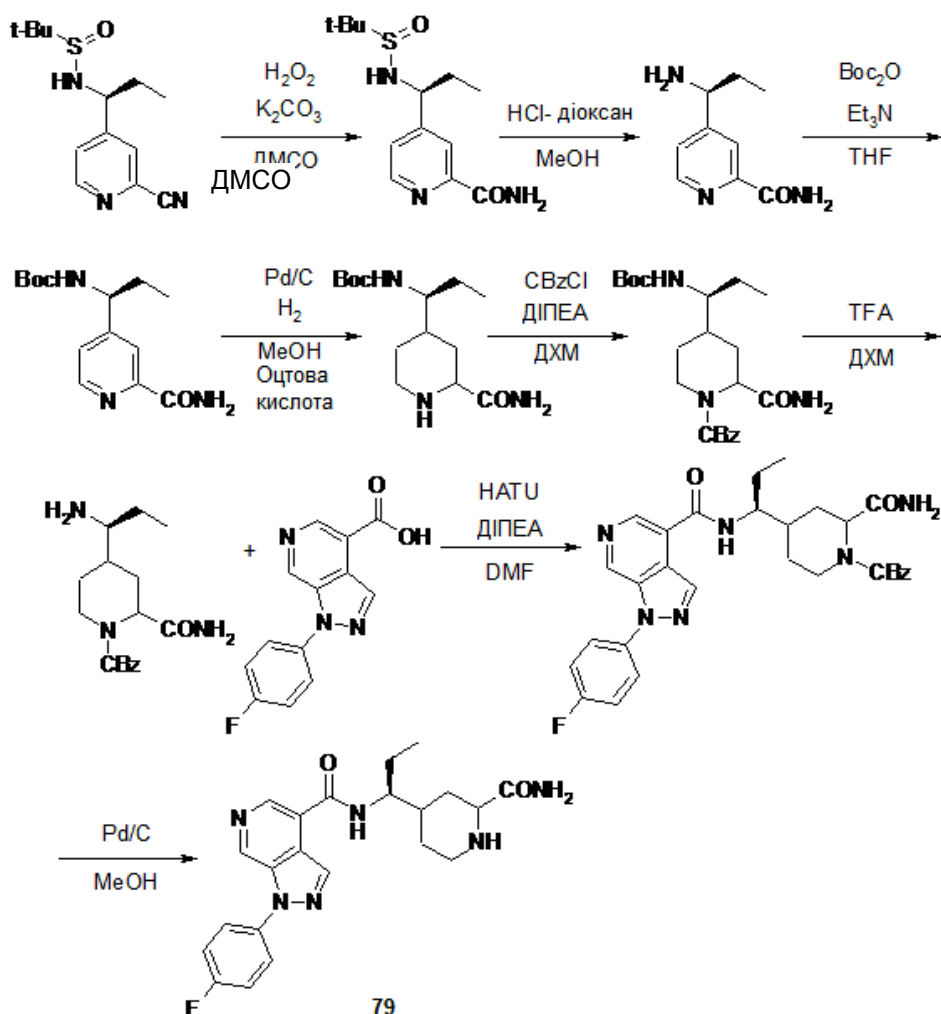
Приклад 78: C-(2-морфолін-4-ілпіримідин-4-іл)-метиламін (78)



У герметизованій пробірці суміш 4-(4-бромпіримідин-2-іл)морфоліну (0,40 г, 1,64 ммоль),  $Zn(CN)_2$  (0,35 г, 3,00 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,23 г, 0,20 ммоль) у безводному DMF дегазували аргонем протягом 10 хв. і потім нагрівали при 120 °С. Через 2 год. суміш охолоджували й розбавляли насиченим водним розчином  $NH_4Cl$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні з використанням 20 % етилацетату в гептані. Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували 2-морфолін-4-ілпіримідин-4-карбонітрил.

Розчин 2-морфолін-4-ілпіримідин-4-карбонітрилу (0,28 г, 1,47 ммоль) в MeOH і 28 % водному розчині гідроксиду амонію (2,0 мл, 1,40 ммоль) гідрували над каталізатором Ni Ренея в апарату для гідрування в безперервному потоці (умови: 1 мл/хв., 25 °С, 10 бар). Через 2 год. розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні з використанням 5 % MeOH в  $CH_2Cl_2$ . Головні фракції об'єднували й розчинник видаляли у вакуумі й одержували шукану сполуку.

Приклад 79: [(S)-1-(2-карбамоїлпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (79)



До охолодженого (10 °C) розчину [(S)-1-(2-ціанопіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (4,4 г, 16,58 ммоль) у ДМСО (70 мл) при енергійнім перемішуванні порціями додавали карбонат калію (3 г, 21,72 ммоль), потім по краплях додавали 30 % водний розчин пероксиду водню (6,16 мл, 54,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 год. Реакційну суміш охолоджували до 5 °C, розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл), реакцію зупиняли 10 % водним розчином тіосульфату натрію (25 мл) і суміш перемішували протягом 1 год. Органічний шар відокремлювали й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3×50 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували амід 4-[(S)-1-(2-метилпропан-2-сульфініламіно)-пропіл]-піридин-2-карбонової кислоти у вигляді густого безбарвного масла.

До 85 % розчину аміду 4-[(S)-1-(2-метилпропан-2-сульфініламіно)-пропіл]-піридин-2-карбонової кислоти (5,5 г, 16,5 ммоль) у метанолі (50 мл) додавали 4 н. розчин HCl у діоксані (4,33 мл, 17,32 ммоль). Через 2 год. додавали додаткову кількість 4 н. розчину HCl у діоксані (0,5 мл). За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (при елююванні за допомогою EtOAc). Через 1,5 год. суміш концентрували у вакуумі для видалення MeOH і додавали EtOAc (400 мл). Суміш промивали насиченим розчином карбонату натрію (100 мл) і водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (4×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували амід 4-((S)-1-амінопропіл)-піридин-2-карбонової кислоти.

До розчину аміду 4-((S)-1-амінопропіл)-піридин-2-карбонової кислоти (1 г, 5,58 ммоль) в THF (30 мл) додавали триетиламін (2,33 мл, 16,74 ммоль), потім розчин ди-трет-бутилдикарбонату (1,34 г, 6,14 ммоль) в THF (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі й потім розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (20 мл), розсолем (20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-75 % EtOAc у гептані й одержували трет-бутиловий ефір [(S)-1-(2-карбамоїлпіридин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти у вигляді білої спіненої речовини.

Розчин трет-бутилового ефіру [(S)-1-(2-карбамоїлпіридин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти (1 г, 3,58 ммоль) в MeOH (16,6 мл) і льодяну оцтову кислоту (3,3 мл) в атмосфері азоту додавали в колбу, що містить 10 % паладій на вугіллі (0,38 г, 0,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °C в атмосфері водню при тиску, що дорівнює 400 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>, в апараті Biotage Endeavour Argonaut. Через 20 год. реакційну суміш фільтрували й концентрували. Неочищену речовину розбавляли за допомогою EtOAc (100 мл), промивали насиченим розчином карбонату натрію (20 мл), розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували трет-бутиловий ефір [(S)-1-(2-карбамоїлпіридин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

До охолодженого (0 °C) розчину трет-бутилового ефіру [(S)-1-(2-карбамоїлпіридин-4-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти (780 мг, 2,73 ммоль) у метиленхлориді (25 мл) додавали ДІПЕА (0,41 мл, 2,9 ммоль), потім бензилхлорформіат (723 мкл, 4,1 ммоль). Через 1 год. реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (200 мл), промивали насиченим розчином хлориду амонію, розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували бензиловий ефір 4-((S)-1-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)-2-карбамоїлпіридин-1-карбонової кислоти.

До 84 % розчину бензилового ефіру 4-((S)-1-трет-бутоксикарбоніламінопропіл)-2-карбамоїлпіридин-1-карбонової кислоти (0,7 г, 1,4 ммоль) у метиленхлориді (20 мл) додавали трифтороцтову кислоту (2 мл). Через 1 год. перебіг реакції перевіряли за допомогою ВЕРХ-МС. Додавали додаткову кількість TFA (1 мл). Через 30 хв. реакційну суміш концентрували й одержували бензиловий ефір 4-((S)-1-амінопропіл)-2-карбамоїлпіридин-1-карбонової кислоти.

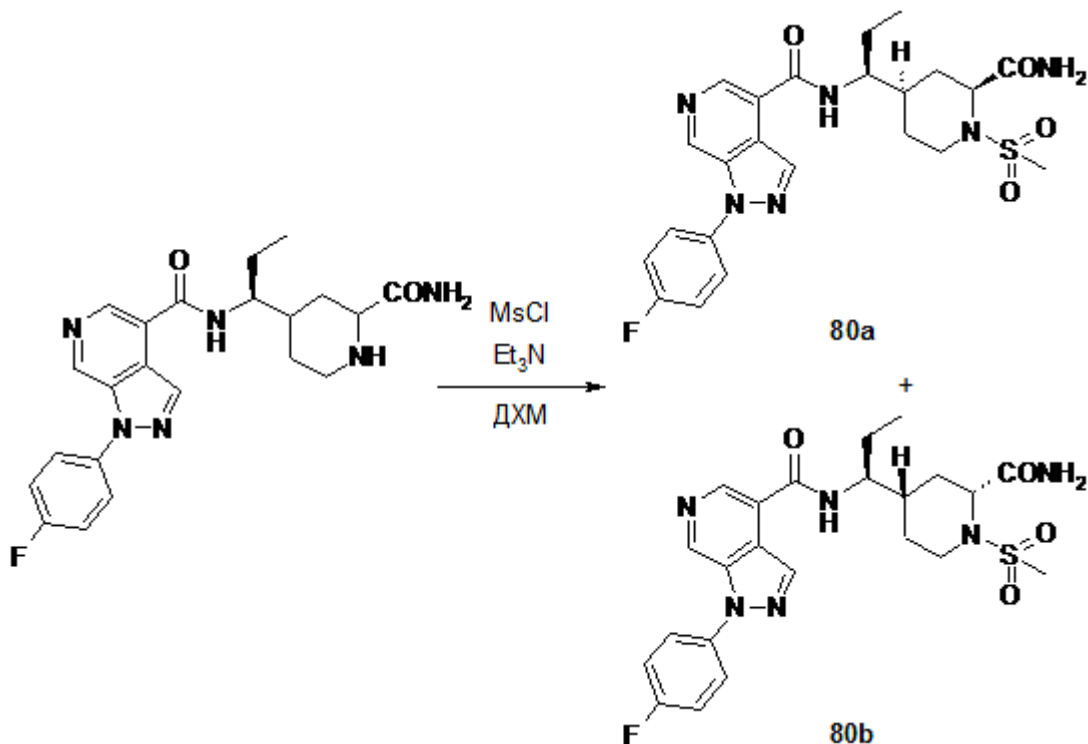
До суспензії 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (360 мг, 1,4 ммоль) в DMF (4 мл) додавали ДІПЕА (487 мкл, 2,8 ммоль). Через 10 хв. до коричневого розчину додавали HATU (638 мг, 1,68 ммоль). Через 10 хв. додавали розчин бензилового ефіру 4-((S)-1-амінопропіл)-2-карбамоїлпіридин-1-карбонової кислоти (0,45 г, 1,4 ммоль) в DMF (4 мл) і ДІПЕА (244 мкл, 1,4 ммоль) і одержували прозорий розчин. Через 18 год. реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc (200 мл), промивали за допомогою NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), водою (50 мл), розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-6 % MeOH у ДХМ і одержували бензиловий ефір 2-карбамоїл-4-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-піридин-1-карбонової



кислоти у вигляді світло-коричневої спіненої речовини.

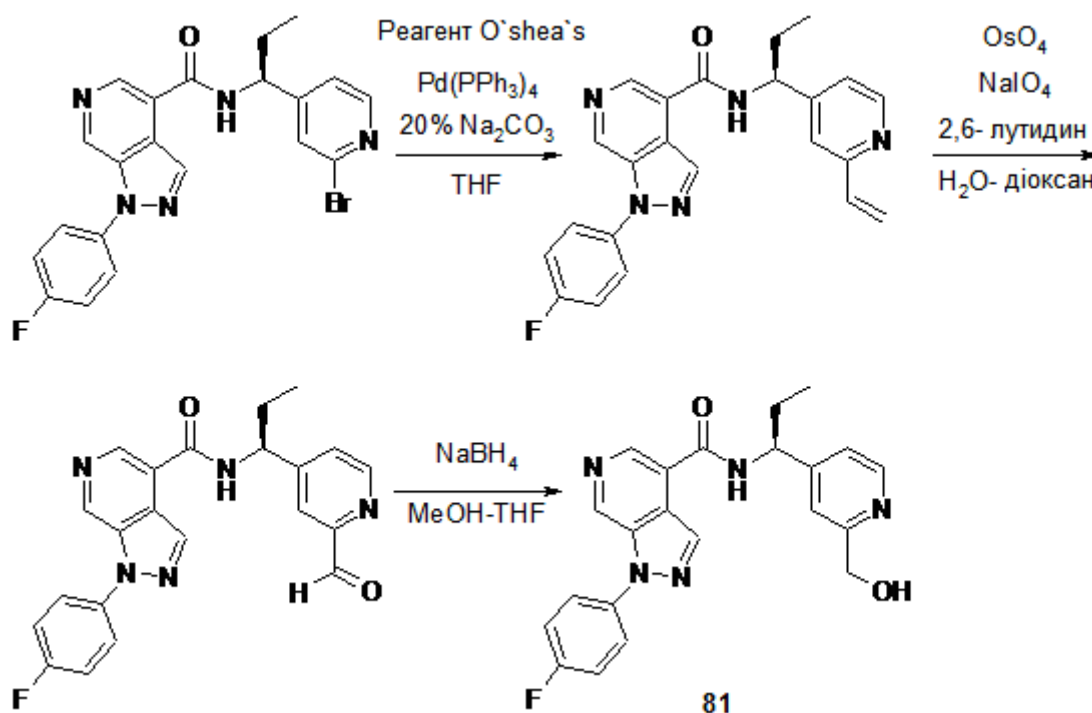
Розчин бензильового ефіру 2-карбамоїл-4-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-пропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти (340 мг, 0,61 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфері азоту додавали в колбу, що містить 10 % паладій на вугіллі (52 мг, 0,05 ммоль) і потім суміш поміщали в атмосферу водню при тиску, що дорівнює 1 атм. За перебігом реакції стежили за допомогою ВЕРХ-МС, яка вказувала на перетворення в продукт 50 % вихідної речовини. Після перемішування протягом ночі суміш фільтрували й концентрували. Реакційну суміш обробляли при описаних вище умовах протягом ще 5 год. і потім суміш фільтрували через діатомову землю, промивали за допомогою MeOH, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою (колонка Sunfire PrepC18 OBD 5 мкм, 30×150 мм, елюювання за допомогою 15-85 % ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % TFA). Фракції, що містять шуканий продукт концентрували у вакуумі, підлюговували декількома краплями насиченого розчину бікарбонату натрію й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 80: Синтез [(S)-1-((2S, 4R)-2-карбамоїл-1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (80a) і [(S)-1-((2R, 4S)-2-карбамоїл-1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (80b)



До розчину [(S)-1-(2-карбамоїлпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (150 мг, 0,35 ммоль) і триетиламіну (78,8 мкл, 0,57 ммоль) у дихлорметані (8 мл) додавали метансульфонілхлорид (42,6 мкл, 0,53 ммоль). Через 3 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном (2×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Суміш (утримуючу два головні цис-ізомери й два другорядні транс-ізомери) очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-5 % метанолу в дихлорметані й одержували шукані сполуки у вигляді білих твердих речовин. Визначали можливі абсолютні конфігурації стереоцентрів у піперидиновому кільці.

Приклад 81: Синтез [(S)-1-(2-гідроксиметилпіперидин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (81)



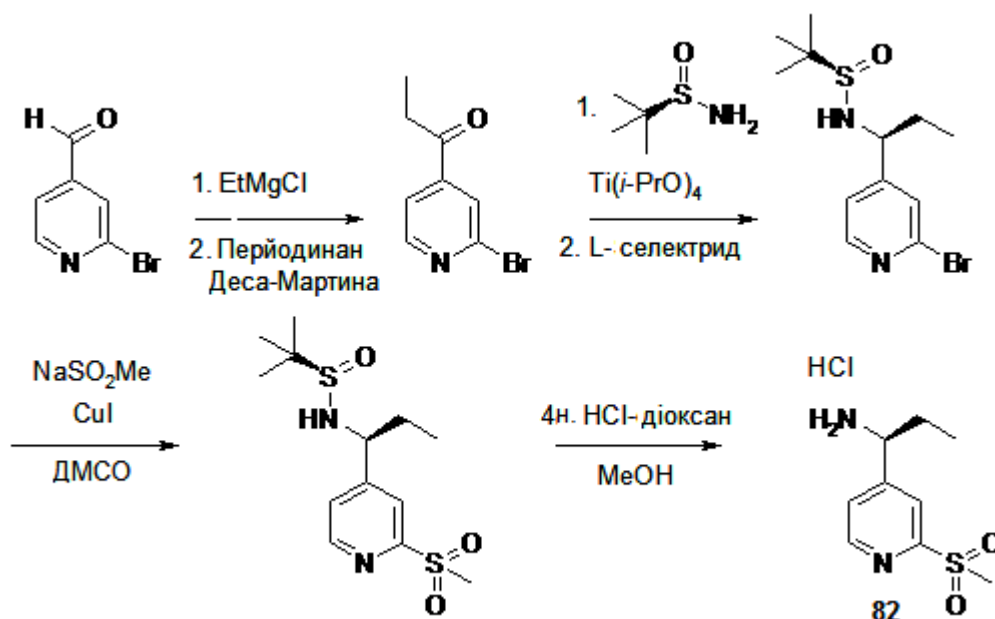
Розчин 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду (1,1 г, 2,42 ммоль), комплексу ангідриду винілборонової кислоти з піридином (реагент O'shea's) (582 мг, 2,42 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (279 мг, 0,24 ммоль) в THF (7 мл) і 20 % водний розчин карбонату натрію (2,5 мл) нагрівали при 70 °C. Через 18 год. суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою EtOAc (200 мл), промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 70-100 % EtOAc у гексанах і одержували [(S)-1-(2-винілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти.

Розчин [(S)-1-(2-винілпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти (200 мг, 0,5 ммоль) у діоксані (10 мл) і воді (3,3 мл) обробляли 2,6-лутидином (116 мкл, 1 ммоль), 2,5 % розчином тетраоксиду осмію в трет-бутанолі (125 мкл, 0,01 ммоль) і періодатом натрію (426 мг, 2 ммоль). Через 5 год. реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) і EtOAc (20 мл) і фільтрували. Органічний шар відокремлювали й промивали розсолем, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % EtOAc у гептані й одержували [(S)-1-(2-формілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти у вигляді білої твердої речовини.

До охолодженого (0 °C) розчину [(S)-1-(2-формілпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоної кислоти (95 мг, 0,24 ммоль) в THF (2 мл) і метанолі (2 мл) додавали борогідрид натрію (17,8 мг, 0,47 ммоль). Потім суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 1,5 год. реакцію зупиняли водою (5 мл) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (20 мл). Органічний шар промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані й одержували шукану сполуку у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 82: Синтез (S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіламінідгидрохлориду (82)





До охолодженого (-78 °C) розчину 2-бромпіридин-4-карбальдегіду (7,0 г, 38 ммолів) в THF (200 мл) протягом 10 хв. додавали 2 М розчин етилмагнійхлориду в ефірі (23,5 мл, 47,0 ммоль). Через 15 хв. суміш протягом 1 год. поступово нагрівали до кімнатної температури. Реакцію зупиняли шляхом повільного додавання насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували й одержували коричневе масло. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 20-40 % EtOAc у гексанах і одержували 1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропан-1-ол.

До розчину 1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропан-1-олу (2,20 г 10,2 ммоль) у дихлорметані (55 мл) додавали періодинан Деса-Мартіну (5,6 г, 13 ммолів). Через 30 год. розчин розбавляли насиченим водним розчином карбонату натрію (40 мл) і частково концентрували для видалення дихлорметану. Неочищену речовину фільтрували через діатомову землю й промивали за допомогою EtOAc (100 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували за допомогою EtOAc (40 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином карбонату натрію (40 мл) і розсолем (40 мл). Речовина сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували й одержували 1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропан-1-он у вигляді прозорого масла, яке використовували без додаткового очищення.

Альтернативно, проміжний кетон, 1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропан-1-он, можна одержати шляхом приєднання за Гриньяром до аміду Вайнреба, отриманого з наявної в продажі 2-бромізонікотинової кислоти.

Розчин 1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропан-1-ону (8,9 г, 42 ммоль), R-(+)-2-метилпропан-2-сульфінамід (6 г, 50 ммолів) і ізопропоксиду титану (IV) (26 г, 91 ммоль) у безводному дихлорметані (50 мл) нагрівали при 40 °C протягом 18 год. Після охолодження розчин концентрували й залишок переносили в EtOAc (100 мл). Розчин перемішували й повільно додавали розсіл (100 мл). Через 15 хв. суміш фільтрували через шар діатомової землі й промивали за допомогою EtOAc (100 мл). Органічні шари відокремлювали, сушили над сульфатом натрію й концентрували. продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-50 % EtOAc у гексанах і одержували [1-(2-бромпіридин-4-іл)-проп-(E)-іліден]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До охолодженого (-78 °C) розчину [1-(2-бромпіридин-4-іл)-проп-(E)-іліден]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (6,0 г, 19 ммолів) в THF (280 мл) по краплях додавали 1 М розчин L-селектриду в THF (37,8 мл, 37,8 ммоль). Через 2,5 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Шари розділяли й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×400 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % EtOAc у гексанах і одержували маслоподібну тверду речовину, яку потім сушили й одержували [(R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти у вигляді кристалічної твердої речовини.

До розчину [(R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (6,00 г, 18,8 ммоль) у ДМСО (240 мл) додавали метансульфінат натрію (6,77 г, 56,4 ммоль) і йодид міді (I) (10,7 г, 56,4 ммоль). Потім суміш нагрівали при 130 °C протягом 45 хв. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (90 мл), насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10

5 мл) і  $\text{EtOAc}$  (150 мл) і обробляли ультразвуком протягом 10 хв. для розчинення всіх твердих речовин. Фази розділяли й органічний шар промивали сумішшю насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  складу 9:1 (100 мл). Об'єднані водні фази екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  (150 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою

10 хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах і одержували [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти у вигляді густого прозорого масла.

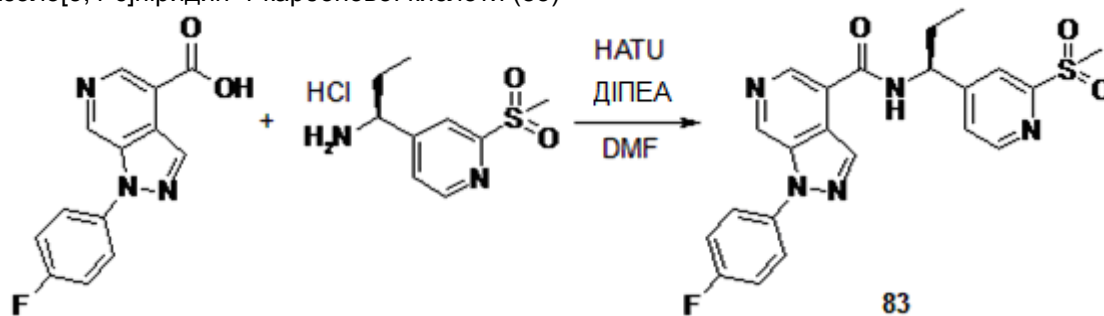
Альтернативно, (1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропан-1-он можна перетворити у відповідний метилсульфон за описаною вище методикою й одержати 1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропан-1-он. 1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропан-1-он можна перетворити в шукану

15 сполуку за методиками, описаними у прикладі 82.

До розчину [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (26 г, 82 ммоль) у метанолі (150 мл) додавали 4 н. розчин  $\text{HCl}$  у діоксані (22,5 мл, 89,8 ммоль) і перемішували протягом 1 год. Розчин концентрували до об'єму, рівного

20 половині вихідного, і розбавляли толуолом (100 мл) і концентрували. Неочищену речовину випарювали разом з толуолом ( $3 \times 100$  мл) і сушили у вакуумі протягом 18 год. і одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

Приклад 83: Синтез [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (83)

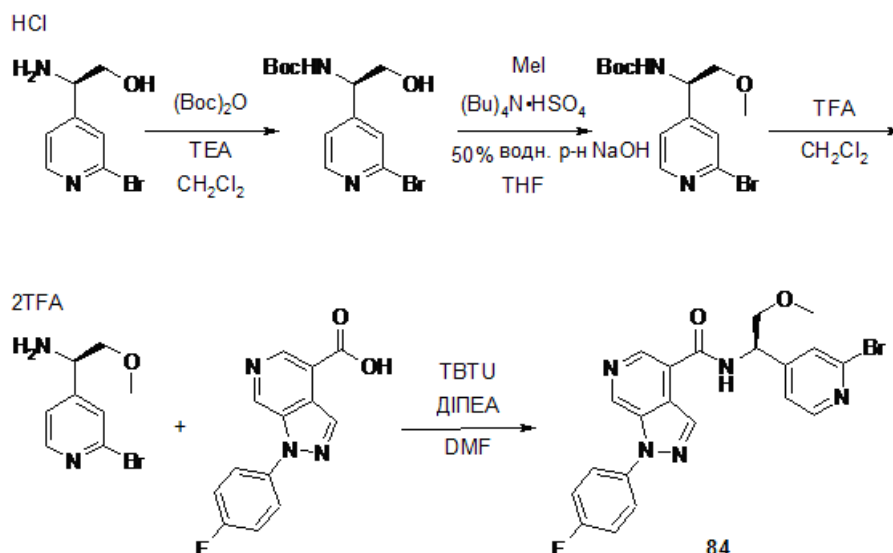


До суміші 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (1,08 г, 4,20 ммоль) і ДІПЕА (2,19 мл, 12,6 ммоль) в DMF (20 мл) додавали HATU (3,19 г, 8,39 ммоль). Через 30 хв. додавали розчин (S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіламінгідрохлориду (0,90 г, 4,2 ммоль) у ДХМ (1 мл) і реакційна суміш ставала однорідною. Через 16 год. суміш виливали в насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували дихлорметаном ( $3 \times 100$  мл). Об'єднані

30 органічні шари промивали розсолон і сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину двічі очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах і одержували жовту тверду речовину. Тверду речовину розчиняли в мінімальній кількості дихлорметану й розбавляли гексанами й збирали фільтруванням, промиваючи діетиловим ефіром, і одержували

35 шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

Приклад 84: Синтез [(R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-2-метоксіетил]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (84)



До суспензії (R)-2-аміно-2-(2-бромпіридин-4-іл)-етанолгідрохлориду (180 мг, 0,710 ммоль) у метиленхлориді (5 мл) додавали триетиламін (370 мкл, 2,13 ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (186 мг, 0,852 ммоль). Через 16 год. суміш розбавляли метиленхлоридом (20 мл), промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20 мл) і розсолем (20 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в метиленхлориді й одержували трет-бутиловий ефір [(R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-2-гідроксіетил]-карбамінової кислоти у вигляді спіненої речовини. МС  $m/z$  317,1 ( $M^+$ ), 319,0 ( $M+2$ ).

До розчину трет-бутилового ефіру [(R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-2-гідроксіетил]-карбамінової кислоти (180 мг, 0,568 ммоль), метилйодиду (177 мкл, 2,84 ммоль) і тетрабутиламонійгідросульфату (192 мг, 0,568 ммоль) в THF (4,0 мл) додавали 50 % водний розчин гідроксиду натрію (2,5 мл). Через 1 год. реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) і екстрагували за допомогою етилового ефіру (3×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-30 % етилацетату в гептані й одержували трет-бутиловий ефір [(R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-2-метоксіетил]-карбамінової кислоти у вигляді масла, яке затвердівало при витримуванні.

До розчину трет-бутилового ефіру [(R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-2-метоксіетил]-карбамінової кислоти (150 мг, 0,453 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) додавали трифтороцтову кислоту (872 мкл, 11,3 ммоль). Через 14 год. суміш концентрували у вакуумі й одержували (R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-2-метоксіетиламіндитрифторацетат, який використовували без очищення. МС  $m/z$  231,01 ( $M^+$ ), 232,99 ( $M+2$ ).

До розчину 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (110 мг, 0,428 ммоль), (R)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-2-метоксіетиламіндитрифторацетату (205 мг, 0,447 ммоль) і ДІПЕА (380 мкл, 2,14 ммоль) в DMF (4,0 мл) додавали TBTU (О-бензотриазол-1-іл-N, N, N',N'-тетраметилуронійтетрафторборат) (172 мг, 0,535 ммоль). Через 2 год. суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в етилацетаті (100 мл) і промивали 2 н. розчином гідроксиду натрію (100 мл), насиченим водним розчином хлориду амонію (2×100 мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) і розсолем (100 мл). Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-4 % метанолу в метиленхлориді й одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

Наступні сполуки також одержували за описаною вище методикою сполучення:

[1-(2-бромпіридин-4-іл)-1-метилетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

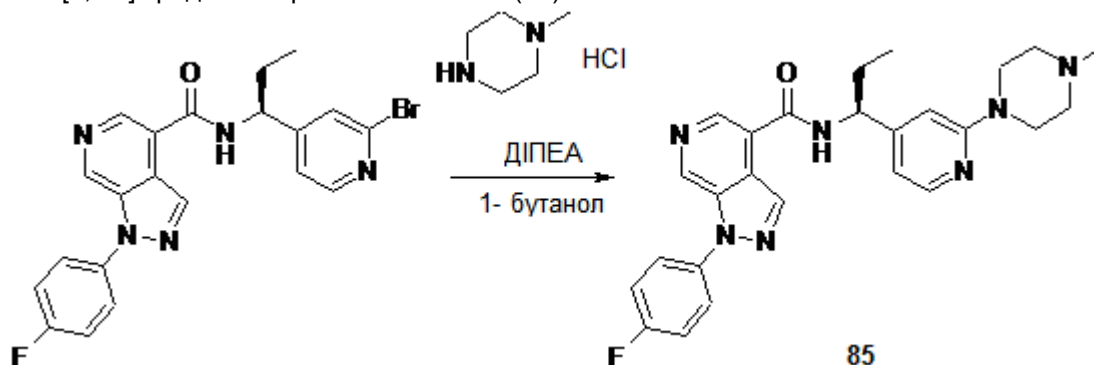
[1-(2-бромпіридин-4-іл)-1-метилпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

[1-(2-бромпіридин-4-іл)-1-етилпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й

[(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[4,3-

с)піридин-4-карбонової кислоти

Приклад 85: {(S)-1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (85)



Посудину для мікрохвильової печі, що містить [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (0,05 г, 0,11 ммоль), 1-метилпіперазин (33,1 мг, 0,33 ммоль) і ДІПЕА (115 мкл, 0,66 ммоль) в 1-бутанолі (1,5 мл), опромінювали при 200 °С. Через 4 год. реакційну суміш охолоджували, випарювали досуха й залишок очищали за допомогою рідинної хроматографії із оберненою фазою й одержували шукану сполуку.

Наступні сполуки також одержували за методиками, описаними у прикладі 85, з використанням відповідного аміну (0,33 ммоль):

[(S)-1-(4-метансульфоніл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2'']біпіридиніл-4'-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

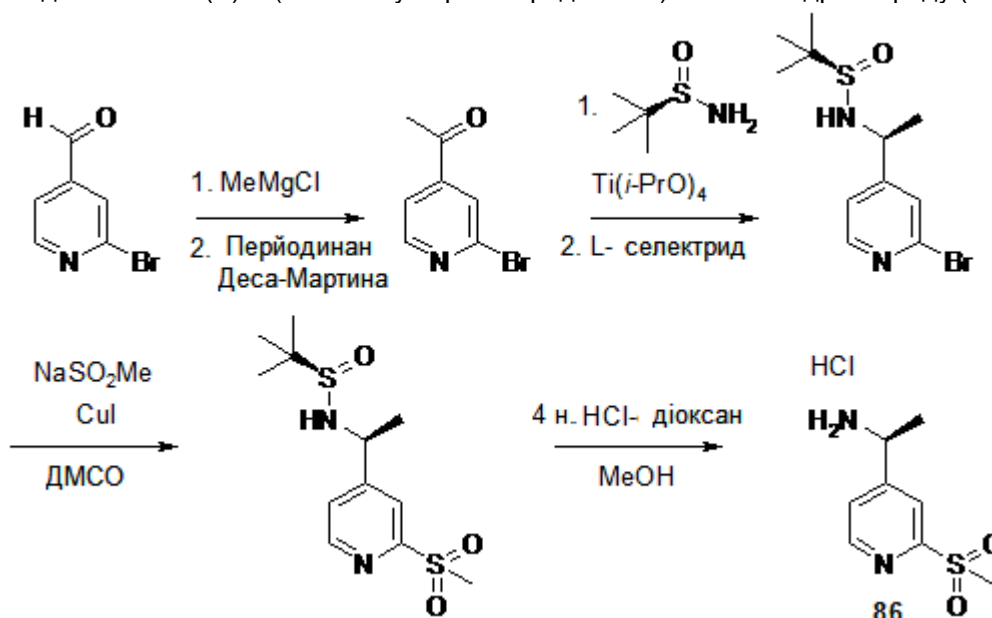
[(S)-1-(4,4-дифтор-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2'']біпіридиніл-4'-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

((S)-1-{2-[(2-метоксietил)-метиламіно]-піридин-4-іл}-пропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти,

{(S)-1-[2-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти й

{(S)-1-[2-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіоморфолін-4-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти.

Приклад 86: Синтез (S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етиламінідгідрохлориду (86)



До охолодженого (-78 °С) розчину 2-бромпіридин-4-карбальдегіду (10,0 г, 53,8 ммоль) в THF (100 мл) протягом 10 хв. додавали 3 М розчин метилмагнійхлориду в THF (18 мл, 54 ммоль). Через 1 год. жовтому розчину протягом 3 год. поступово давали нагрітисся до кімнатної температури. Реакцію зупиняли шляхом повільного додавання насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували й одержували коричневе

масло. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 10-45 % EtOAc у гексанах і одержували 1-(2-бромпіридин-4-іл)-етанол.

До охолодженого (баня з водою й льодом) розчину 1-(2-бромпіридин-4-іл)-етанолу (27,5 г, 132 ммоль) у дихлорметані (200 мл) додавали перйодинан Деса-Мартину (56,0 г, 132 ммоль). Потім охолодну баню видаляли й суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 2 год. суміш розбавляли насиченим розчином карбонату натрію (100 мл) і частково концентрували для видалення дихлорметану. Неочищену речовину фільтрували через діатомову землю й промивали за допомогою EtOAc (200 мл). Водний шар відокремлювали й екстрагували за допомогою EtOAc (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином карбонату натрію (100 мл), розсолем (100 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 5-30 % EtOAc у гексанах і одержували 1-(2-бромпіридин-4-іл)-етанол у вигляді білих голків.

Альтернативно, проміжний кетон, (1-(2-бромпіридин-4-іл)-етанон) можна одержати шляхом приєднання за Гриньяром до амідів Вайнреба, отриманого з наявної в продажі 2-бромізонікотинової кислоти.

Розчин 1-(2-бромпіридин-4-іл)-етанолу (8,0 г, 40 ммоль), R-(+)-2-метилпропан-2-сульфінамід (5,8 г, 48 ммоль) і ізопропоксида титану (IV) (25,7 мл, 87,8 ммоль) у безводному дихлорметані (10 мл) нагрівали при 60 °C. Через 18 год. суміш охолоджували й концентрували. Залишок розбавляли за допомогою EtOAc (300 мл) і при перемішуванні до суміші повільно додавали розсіл (50 мл). Через 15 хв. суміш фільтрували через діатомову землю й промивали за допомогою EtOAc (100 мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-50 % EtOAc у гексанах і одержували [1-(2-бромпіридин-4-іл)-ет-(E)-иліден]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До охолодженого (-78 °C) розчину [1-(2-бромпіридин-4-іл)-ет-(E)-иліден]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (9,3 г, 31 ммоль) в THF (280 мл) по краплях додавали 1 M розчин L-селектриду в THF (61,3 мл, 61,3 ммоль). Через 2,5 год. реакцію при охолодженні зупиняли насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Шари розділяли й водний шар екстрагували за допомогою EtOAc (2×400 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 50-90 % EtOAc у гексанах і одержували [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-етил]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти у вигляді світло-жовтої маси, яке містило 5 % другого діастереоізомеру.

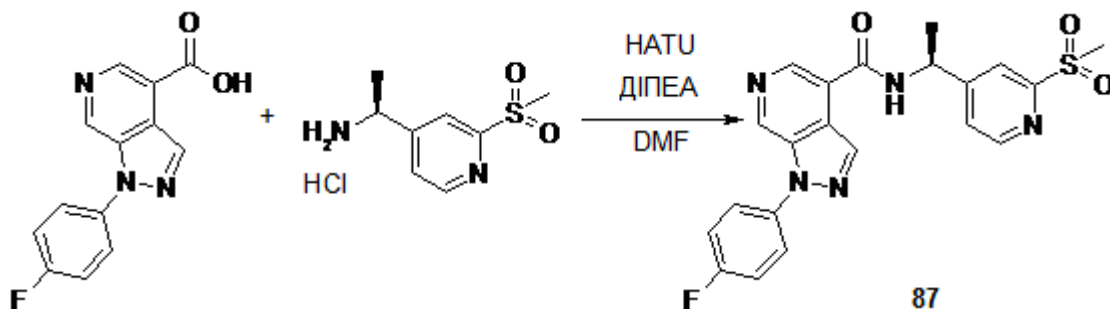
До розчину [(S)-1-(2-бромпіридин-4-іл)-етил]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (3,10 г, 10,2 ммоль) (утримуючого 5 мас. % іншого діастереоізомеру) у DMSO (120 мл) додавали метансульфінат натрію (3,7 г, 31 ммоль) і йодид міді (I) (5,8 г, 31 ммоль). Суміш нагрівали при 130 °C протягом 45 хв. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl (90 мл), насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і EtOAc (150 мл) і обробляли ультразвуком протягом 10 хв. для розчинення всіх твердих речовин. Водну фазу відокремлювали й органічний шар промивали сумішшю насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl (90 мл) і насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Об'єднані водні шари екстрагували за допомогою EtOAc (150 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 75-100 % EtOAc у гексанах і одержували [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти у вигляді одного діастереоізомеру у вигляді густого прозорого масла.

Альтернативно, (1-(2-бромпіридин-4-іл)-етанон) можна перетворити у відповідний метилсульфон за описаною вище методикою й одержати 1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етанон. 1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етанон можна перетворити в шукану сполуку за методиками, описаними у прикладі 86.

До розчину [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (29,9 г, 98,2 ммоль) у метанолі (160 мл) додавали 4 н. розчин HCl у діоксані (25,8 мл, 103 ммоль). Через 1 год. розчин концентрували до об'єму, рівного половині вихідного, і розбавляли толуолом (100 мл) і концентрували. Неочищену речовину розбавляли толуолом (3×100 мл) і концентрували у вакуумі й сушили у вакуумі протягом 18 год. і одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

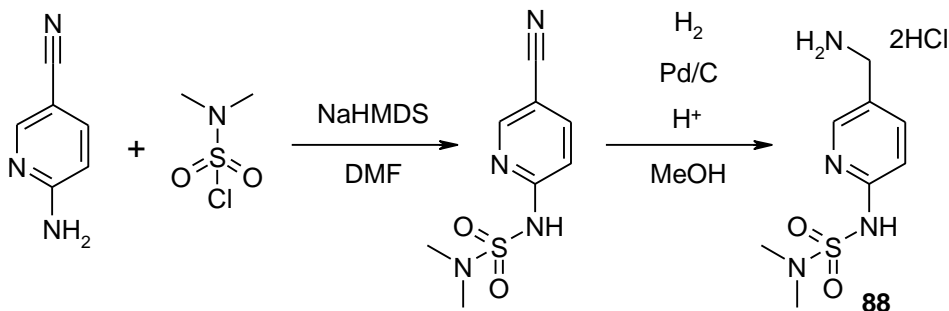
Приклад 87: Синтез [(S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-

піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (87)



До суспензії 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (17,74 г, 68,98 ммоль) в DMF (200 мл) додавали ДІПЕА (30 мл, 170 ммоль), потім HATU (27,37 г, 71,98 ммоль). Через 5 хв. утворювався світло-коричневий осад і для полегшення перемішування додавали додаткову кількість DMF (50 мл). Через 1,5 год. додавали (S)-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етиламінгідрохлорид (14,20 г, 59,99 ммоль), потім додаткову кількість ДІПЕА (10 мл, 55 ммоль). Через 18 год. суміш виливали у воду (1,5 л), що містить бікарбонат натрію (25 г). Тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водним розчином карбонату натрію (1 л), водою (1 л) і сушили шляхом відсмоктування осаду на фільтрі. Неочищений продукт пропускали через шар силікагелю при елююванні за допомогою EtOAc у дихлорметані (1:9, потім 2:8, потім 5:5, потім 100:0). Речовину, зібрану із шару, концентрували й розтирали з діетиловим ефіром і одержували шукану сполуку у вигляді майже білої твердої речовини.

Приклад 88: Синтез 6-(диметиламіносульфоніламіно)-піридин-3-ілметиламіндігідрохлориду (88)

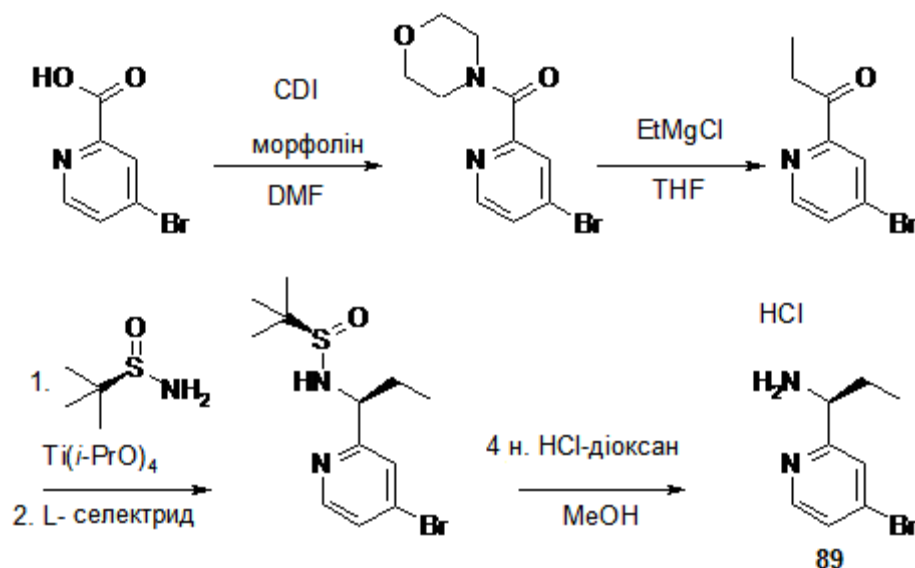


До розчину 6-амінонікотинітрилу (2,4 г, 20,15 ммоль) в DMF (40 мл) додавали 1 М розчин NaHMDS (гексаметилдисилазид натрію) (22,0 мл, 22,0 ммоль) в THF, потім сульфамойлхлорид (3,0 мл, 27,9 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі й потім розбавляли 1 н. водним розчином гідроксиду натрію й сумішшю ефір-гексани. Водний шар відокремлювали. Органічний шар екстрагували 1 н. водним розчином гідроксиду натрію (2×30 мл). Об'єднані водні шари промивали ефіром (3×30 мл), підкисляли 1 н. водним розчином HCl і екстрагували етилацетатом (3×40 мл). Об'єднані органічні фази промивали розсолем (3×30 мл), сушили над сульфатом магнію, обробляли активованим вугіллям, фільтрували через діатомову землю й концентрували у вакуумі. Тверду речовину адсорбували на силікагелі й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 10-50 % етилацетату в гексанах (сполука осаджувалася на колонку, але згодом розчинялася при високій концентрації етилацетату) і одержували 6-(диметиламіносульфоніламіно)-3-ціанопіридин у вигляді білої твердої речовини.

Розчин 6-(диметиламіносульфоніламіно)-3-ціанопіридину (250 мг, 1,1 ммоль) у суміші MeOH (25 мл) і 4 н. розчину HCl у діоксані (1 мл) гідрували над 10 % Pd/C в апарату для гідрування в безперервному потоці (умови: швидкість потоку 1,0 мл/хв., 25 °C, 1 атм.). За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат). Метанол концентрували у вакуумі й одержували шукану сполуку.

Приклад 89: Синтез (S)-1-(4-бромпіридин-2-іл)-пропіламінгідрохлориду (89)





До розчину 4-бромпіридин-2-карбонової кислоти (2,0 г, 9,9 ммоль) в DMF (15 мл) додавали CDI. Через 15 хв. додавали морфолін (3,0 мл, 34,4 ммоль). За перебігом реакції стежили за допомогою ВЕРХ-МС, яка показувала наявність одного піка із шуканою масою фрагмента, і суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (60 мл) і екстрагували етилацетатом (5×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×30 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену суміш пропускали через колонку із силікагелем, використовуючи дихлорметан для завантаження зразка, і потім при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 10-100 % етилацетату в гексанах і одержували 4-бромпіридин-2-іл)-морфолін-4-ілметанон.

До охолодженого (-78 °C) розчину 4-бромпіридин-2-іл)-морфолін-4-ілметанону (1,5 г, 5,53 ммоль) в THF (30 мл) по краплях додавали 2 М розчин етилмагнійхлориду (3,5 мл, 7,0 ммоль) в THF. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-гексани 2:8). Суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (40 мл) і екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×30 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину пропускали через шар силікагелю при елюванні за допомогою 5 % етилацетату в гексанах і одержували 1-(4-бромпіридин-2-іл)-пропан-1-он.

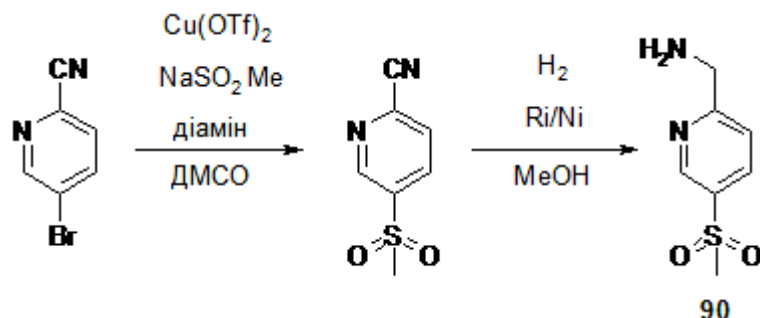
Суміш 1-(4-бромпіридин-2-іл)-пропан-1-ону (1,0 г, 4,67 ммоль), R-(+)-2-метилпропан-2-сульфінамід (711 мг, 5,87 ммоль) і ізопропoxиду титану (IV) (2 мл, 6,8 ммоль) у дихлоретані (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником. Через 1 год. суміш охолоджували до кімнатної температури й перемішували протягом 2 днів. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-гексани 2:8). Потім суміш розбавляли дихлорметаном (50 мл) і додавали воду (2 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв. і потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували через діатомову землю й концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні етилацетатом у гексанах (1:99, потім 5:95) і одержували [(S)-1-(4-бромпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До охолодженого (-78 °C) розчину [(S)-1-(4-бромпіридин-2-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (985 мг, 3,10 ммоль) в THF (25 мл) додавали 1 М розчин L-селектриду (3,2 мл, 3,2 ммоль) в THF. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-ефір 3:7), яка показувала присутність одного діастереоізомеру, на відміну від суміші діастереоізомерів, отриманій при відновленні [(S)-1-(4-бромпіридин-2-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти борогідридом літію в THF. Через 3 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (3×30 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-100 % етилацетату в дихлорметані. Отриману після пропускання через колонку речовину кристалізували з гексанів і одержували (S)-1-(4-бромпіридин-2-іл)-пропіламін.

Суміш (S)-1-(4-бромпіридин-2-іл)-пропіламіну (600 мг, 1,88 ммоль) в 3 н. водному розчині HCl перемішували протягом 16 год. За перебігом реакції, витратою вихідної речовини, стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-ефір 3:7). Потім суміш додавали до насиченого водного

розчину бікарбонату натрію (15 мл) і екстрагували етилацетатом (5×15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі й одержували шукану сполуку, яку використовували без очищення.

Приклад 90: Синтез С-(5-метансульфонілпіридин-2-іл)-метиламіну (90)



5

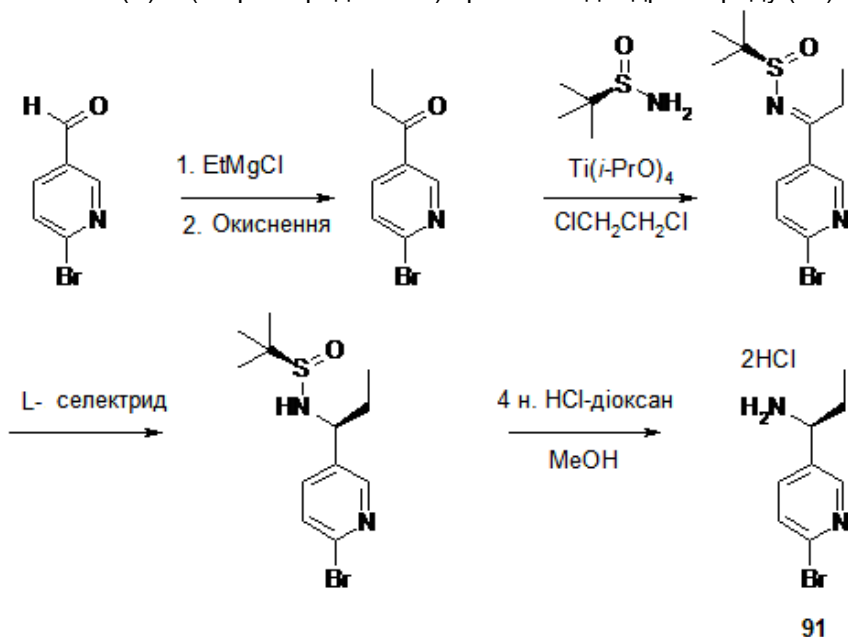
У пробірці для мікрохвильового реактора до розчину 5-бромпіридин-2-карбонітрилу (500 мг, 2,73 ммоль) у ДМСО (10 мл) додавали 85 % метансульфінат натрію (525 мг, 4,37 ммоль), потім трифлат міді (II) (990 мг, 2,74 ммоль) і диметилетилендіамін (890 мкл, 8,36 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 115 °С. Через 30 хв. суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (2×15 мл), розсолем (3×15 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину розтирали з ефіром і одержували 5-метансульфонілпіридин-2-карбонітрил.

10

Розчин 5-метансульфонілпіридин-2-карбонітрилу (120 мг, 0,66 ммоль) у метанолі гідрували над 10 % Pd/C в апарату для гідрування в безперервному потоці (умови: швидкість потоку 1 мл/хв., 10 бар, 25 °С). За перебігом реакції стежили за допомогою ВЕРХ-МС і ТШХ (етилацетат), які показували, що вихідна речовина витрачена. Суміш концентрували у вакуумі й потім двічі розбавляли сумішшю ефір-гексани й концентрували й одержували шукану сполуку.

15

Приклад 91: Синтез (S)-1-(6-бромпіридин-3-іл)-пропіламіндігідрохлориду (91)



20

До охолодженого (баня з льодом) розчину 6-бромпіридин-3-карбальдегіду (15,0 г, 80,64 ммоль) у суміші 1:1 ефір:толуол (400 мл) протягом 15 хв. додавали 2 М розчин етилмагнійхлориду (40,0 мл, 80,0 ммоль) в THF. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-гексани 3:7). Через 4 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (300 мл) і органічну фазу відокремлювали. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину пропускали через шар силікагелю при елюванні сумішшю дихлорметан-гексани (0-100 %). Речовину, зібрану із шару, очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю етилацетат-гексани (2:98, потім 4:96, потім 6:94, потім 8:92, потім 1:9, потім 12:88, потім 15:85) і одержували

25

30



1-(6-бромпіридин-3-іл)-пропан-1-ол у вигляді прозорого масла.

Реакція 6-бромпіридин-3-карбальдегіду із пропілмагнійхлоридом, яку проводили за описаною вище методикою, давала наступний аналог:

1-(6-бромпіридин-3-іл)-бутан-1-ол.

5 До розчину 1-(6-бромпіридин-3-іл)-пропан-1-олу (12,9 г, 59,93 ммоль) в THF (200 мл) додавали 85 % активованій  $MnO_2$  (6,4 г, 62,57 ммоль) і суміш перемішували протягом ночі. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-гексани 4:6), яка показувала присутність вихідної речовини й нового, менш полярного продукту. До суміші додавали додаткову кількість 85 % активованого  $MnO_2$  (6,0 г, 58,66 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 2 днів. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-гексани 3:7), яка усе ще показувала присутність вихідної речовини. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 год. Суміш фільтрували через діатомову землю й концентрували. Залишок розбавляли дихлорметаном і додавали періодинан Деса-Мартину (19 г, 44,8 ммоль). Через 1 год. суміш розбавляли насиченим водним розчином карбонат калію (200 мл) і концентрували. 15 Отриману тверду речовину збирали фільтруванням, промиваючи водою, і сушили шляхом відсмоктування осаду на фільтрі. Потім тверду речовину суспендували в дихлорметані й фільтрували й фільтрат пропускали через шар силікагелю при елюванні ефіром і одержували 1-(6-бромпіридин-3-іл)-пропан-1-он у вигляді білої твердої речовини.

20 Реакція 1-(6-бромпіридин-3-іл)-бутан-1-олу, яку проводили за описаною вище методикою, давала наступний аналог:

1-(6-бромпіридин-3-іл)-бутан-1-он.

Суміш 1-(6-бромпіридин-3-іл)-пропан-1-ону (11,8 г, 55,12 ммоль), R-(+)-2-метилпропан-2-сульфінамід (8,0 г, 66,01 ммоль) і ізопропоксиду титану (IV) (18,0 мл, 61,43 ммоль) у дихлоретані (65 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником. За перебігом реакції стежили за 25 допомогою ТШХ (етилацетат-гексани 2:8). Через 2 дня суміш розбавляли дихлорметаном (600 мл) і додавали воду (15 мл). Після перемішування протягом 10 хв. суміш сушили над сульфатом магнію, фільтрували через діатомову землю й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-40 % етилацетату в гексанах і потім у градієнтному режимі з використанням 0-40 % етилацетату в дихлорметані й одержували [1-(6-бромпіридин-3-іл)-проп-(E)-іліден]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти. 30

Реакція 1-(6-бромпіридин-3-іл)-бутан-1-она, яку проводили за описаною вище методикою, давала наступний аналог:

[1-(6-бромпіридин-3-іл)-бут-(E)-іліден]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

35 До охолодженого (-78 °C) розчину [1-(6-бромпіридин-3-іл)-проп-(E)-іліден]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (10,4 г, 32,78 ммоль) в THF (150 мл) додавали 1 М розчин L-селектриду (33,0 мл, 33,0 ммоль) в THF. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-ефір 3:7), яка показувала присутність одного діастереоізомеру (на відміну від суміші діастереоізомерів, отриманій при відновленні [1-(6-бромпіридин-3-іл)-проп-(E)-іліден]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти борогідридом літію в THF). Через 6 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (2×50 мл), розсолон (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю ефір-дихлорметан (0:100, потім 5:95, потім 1:9, потім 2:8). Після 45 хроматографії речовина розтирали з ефіром і одержували дві порції речовини, яка за даними  $^1H$  ЯМР являло собою один діастереоізомер, однак за даними ТШХ (етилацетат-ефір 3:7) утримуючий домішку. Цю речовину й фільтрат окремо очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші етилацетат-дихлорметан (0:100, потім 4:96, потім 8:98, потім 12:88, потім 2:8, потім 3:7, потім 4:6). Речовини, отримані після двох очищень, об'єднували й кристалізували із суміші дихлорметан-гексани-ефір і одержували 3 порції [(S)-1-(6-бромпіридин-3-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти. 50

Реакція [1-(6-бромпіридин-3-іл)-бут-(E)-іліден]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти, яку проводили за описаною вище методикою, давала наступний аналог:

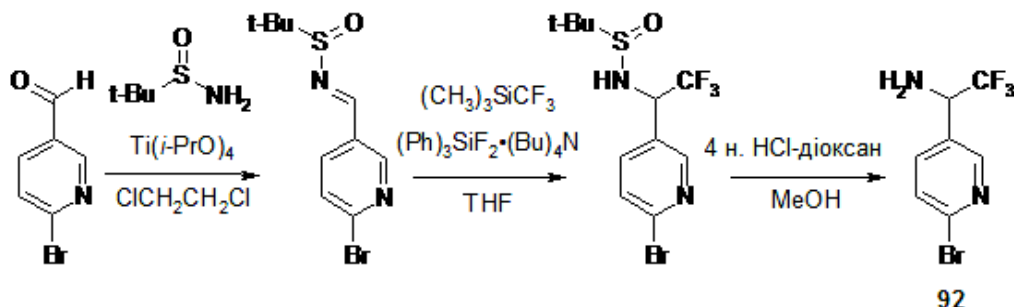
55 [(S)-1-(6-бромпіридин-3-іл)-бутил]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До суміші [(S)-1-(6-бромпіридин-3-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (5,35 г, 16,76 ммоль) у метанолі (25 мл) додавали 4 н. розчин HCl у діоксані (10 мл, 40,0 ммоль). За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-гексани 3:7). Через 2 год. суміш концентрували майже досуха й одержували білу тверду речовину. Тверду речовину розбавляли ефіром і збирали фільтруванням і одержували шукану сполуку. 60

Реакція [(S)-1-(6-бромпіридин-3-іл)-бутил]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти, яку проводили за описаною вище методикою, давала наступний аналог:

(S)-1-(6-бромпіридин-3-іл)-бутиламін.

Приклад 92: Синтез 1-(6-бромпіридин-3-іл)-2,2,2-трифторетиламіну (92)



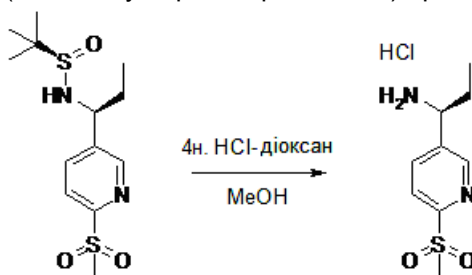
92

Суміш 6-бромпіридин-3-карбальдегіду (1,0 г, 5,38 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфінаміду (715 мг, 5,90 ммоль) і ізопропoxиду титану (IV) (2,5 мл, 8,53 ммоль) у дихлоретані (10 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 110 °С протягом 15 хв. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-гексани 2:8). Суміш розбавляли дихлорметаном (100 мл) і додавали воду (5 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв. і потім сушили над сульфатом магнію. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-20 % етилацетату в гексанах і одержували 1-(6-бромпіридин-3-іл)-мет-(Е)-иліденамід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До охолодженого (-20 °С) розчину 1-(6-бромпіридин-3-іл)-мет-(Е)-иліденаміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (1,25 г, 4,32 ммоль) і тетрабутиламонітрифенілдиформсилікату (2,6 г, 4,82 ммоль) в THF (20 мл) декількома порціями додавали розчин триметил(триформметил)силану (1 г, 7,0 ммоль) в THF (10 мл). Через 30 хв. суміш нагрівали до кімнатної температури. За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-гексани 2:8). Суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію (30 мл) і екстрагували етилацетатом (3×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (2×20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні в градієнтному режимі з використанням 0-20 % етилацетату в гексанах. Отриману після пропускання через колонку речовину розтирали із сумішшю ефір-гексани й одержували [1-(6-бромпіридин-3-іл)-2,2,2-трифторетил]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти.

До розчину [1-(6-бромпіридин-3-іл)-2,2,2-трифторетил]-амід 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (1,17 г, 3,26 ммоль) у метанолі (15 мл) додавали 4 н. розчин HCl у діоксані (2 мл, 8,0 ммоль). За перебігом реакції стежили за допомогою ТШХ (етилацетат-гексани 3:7). Суміш розбавляли насиченим водним розчином карбонату калію й екстрагували етилацетатом (3×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (3×15 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю етилацетат-гексани (1:9, потім 2:8) і одержували шукану сполуку у вигляді прозорого масла.

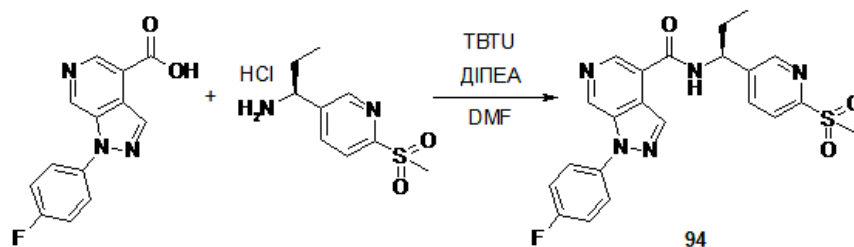
Приклад 93: Синтез (S)-1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіламінідхлориду (93)



93

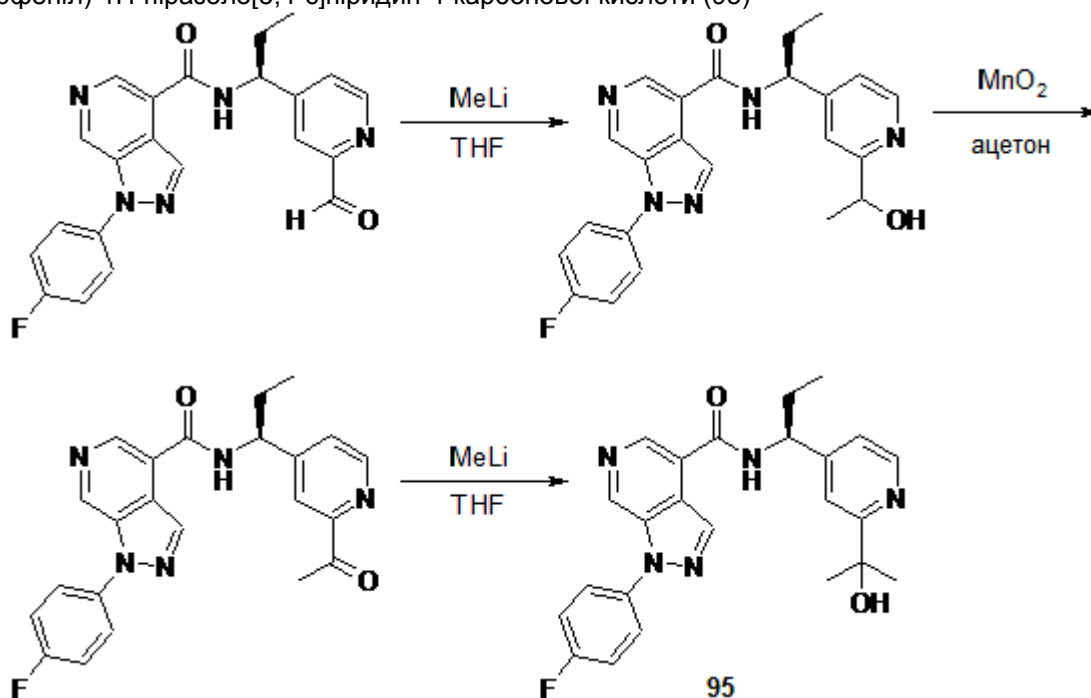
До розчину [(S)-1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (50,0 г, 157,0 ммоль) у метанолі (500 мл) додавали 4 н. розчин HCl у діоксані (40,0 мл, 160,0 ммоль). Через 1 год. суміш концентрували майже досуха (приблизно 40 мл) і отриману суміш розбавляли ефіром (500 мл) і одержували шукану сполуку.

Приклад 94: Синтез [(S)-1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (94)



До суспензії 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (37,8 г, 146,9 ммоль) в DMF (400 мл) додавали ДІПЕА (50 мл, 287,0 ммоль), потім TBUTU (49,5 г, 154,1 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. і одержували осад. До суміші додавали (S)-1-(6-метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіламіногідрохлорид (32,0 г, 127,6 ммоль), потім ДІПЕА (30 мл, 172,2 ммоль). Суміш перемішували протягом ночі й потім виливали у воду (2,5 л) з бікарбонатом натрію (50 г). Тверду речовину збирали фільтруванням, промиваючи водним розчином карбонату натрію (2 л) і потім водою (3 л). Тверду речовину сушили шляхом відсмоктування осаду на фільтрі. Неочищену речовину розчиняли в дихлорметані й пропускали через шар силікагелю (ліжка об'ємом 2000 мл) з використанням суміші етилацетат-дихлорметан (1:9, потім 2:8, потім 100:0). Речовину, зібрану із шару, розтирали з ефіром і тверду речовину збирали фільтруванням. Потім тверду речовину розчиняли в гарячому ацетонітрилі (1 л) і розбавляли водою (1 л). Продукт кристалізували зі світло-жовтої розчину при охолодженні протягом ночі. Тверду речовину збирали фільтруванням, промиваючи сумішшю 1:1 ацетонітрил-вода, і потім сушили шляхом відсмоктування осаду на фільтрі протягом 4 год. і потім з використанням лабораторної вакуумної лінії при 90 °C протягом приблизно 11 год. (до постійної маси) і одержували шукану сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини.

Приклад 95: Синтез {(S)-1-[2-(1-гідрокси-1-метилетил)-піридин-4-іл]-пропіл}-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (95)



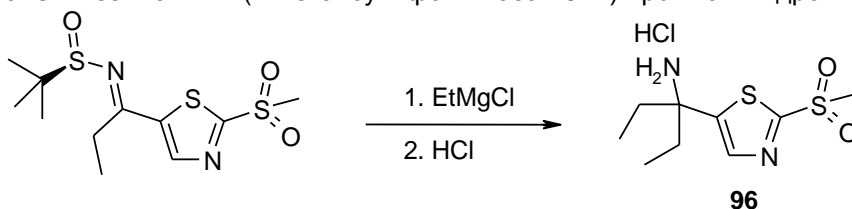
До охолодженого (-78 °C) розчину [(S)-1-(2-формілпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (368 мг, 0,91 ммоль) у безводному THF (8 мл) додавали 1,6 н. розчин метиллітію (2,28 мл, 3,65 ммоль) у діетиловому ефірі й суміш повільно нагрівали до кімнатної температури. Через 3,5 год. реакційну суміш охолоджували до -78 °C, реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію й суміш екстрагували за допомогою EtOAc (4x60 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % MeOH у ДХМ і одержували {(S)-1-[2-(1-гідроксіетил)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді світло-жовтої спіненої речовини.

До розчину {(S)-1-[2-(1-гідроксіетил)-піридин-4-іл]-пропіл}-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (71 мг, 0,17 ммоль) в ацетоні (4 мл) додавали MnO<sub>2</sub>

(147 мг, 1,69 ммоль). Через 18 год. перебіг реакції перевіряли за допомогою ВЕРХ-МС, яка показувала, що суміш складається із продукту й вихідної речовини в співвідношенні 1:3. Суміш фільтрували через діатомову землю, промиваючи ацетоном (200 мл), і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли ацетоном (4 мл) і додавали  $\text{MnO}_2$  (147 мг, 1,69 ммоль). Через 5 год. реакційну суміш фільтрували через діатомову землю, промивали ацетоном і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 10-100 % EtOAc у гептані й одержували [(S)-1-(2-ацетилпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

До охолодженого ( $-78^\circ$ ) розчину [(S)-1-(2-ацетилпіридин-4-іл)-пропіл]-аміду 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (32 мг, 0,08 ммоль) у безводному THF (2 мл) додавали 1,6 н. розчин метиллітію (0,29 мл, 0,46 ммоль) у діетиловому ефірі. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури. Через 18 год. суміш охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$ , реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію й суміш екстрагували за допомогою EtOAc (4×60 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ із оберненою фазою (колонка Sunfire PrepC18 OBD 5 мкм,  $30\times 150$  мм) у градієнтному режимі з використанням 15-65 % ацетонітрилу у воді з додаванням 0,1 % TFA. Фракції, отримані після хроматографії, концентрували, підлюговували насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали розсолем, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й концентрували. Тверду речовину розтирали із сумішшю EtOAc-гексани й одержували шукану сполуку.

Приклад 96: Синтез 1-етил-1-(2-метансульфонілітіазол-5-іл)-пропіламінідхлориду (96)



До охолодженого ( $0^\circ\text{C}$ ) розчину [1-(2-метансульфонілітіазол-5-іл)-проп-(Z)-іліден]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти (100 мг, 0,3 ммоль) в THF (5 мл) додавали 2 М розчин етилмагнійхлориду (0,19 мл, 0,38 ммоль) у діетиловому ефірі. Через 2,5 год. реакцію зупиняли насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл) і суміш екстрагували за допомогою EtOAc (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі з використанням 0-10 % метанолу в дихлорметані й одержували масло. Масло розчиняли в метанолі (5 мл) і додавали 4 н. розчин HCl у діоксані (0,5 мл, 2 ммоль). Через 1 год. розчин концентрували й одержували шукану сполуку.

Наступні сполуки одержували за методиками, описаними у прикладі 96:

[1-(2-бромпіридин-4-іл)-ет-(E)-іліден]-амід 1-(2-бромпіридин-4-іл)-1-метилетиламін одержували з 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти одержували з використанням метилмагнійброміду як реагенту Гриньяра й толуолу як розчинника;

1-(2-бромпіридин-4-іл)-1-метилпропіламін одержували з [1-(2-бромпіридин-4-іл)-ет-(E)-іліден]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти з використанням толуолу як розчинника; і

1-(2-бромпіридин-4-іл)-1-етилпропіламін одержували з [1-(2-бромпіридин-4-іл)-проп-(E)-іліден]-аміду 2-метилпропан-2-сульфінової кислоти з використанням толуолу як розчинника.

Дослідження біологічних характеристик

Здатність сполук блокувати взаємодія CCR1 і MIP-1 (визначають за допомогою функціонального дослідження з використанням клітин, вимірюючи потік кальцію в трансфіковані клітини CCR1).

Методик А: Клітини, які не прилипають, придбані у фірми Chemicon Corporation (HTS005C), які стабільно експресують рекомбінантні CCR1 і G-альфа-16, вирощують у середовищі RPMI 1640 (Mediatech 10-080-CM), з додаванням 10 % інактивованої нагріванням ФБС (фетальна бичача сироватка), 0,4 мг/мл генетицину і суміші пеніцилін/стрептоміцин. У день проведення дослідження клітини переносять у склянку і їх в об'ємі фарбують барвником з використанням набору Fluo-4 NW Calcium Assay із пробенецидом (Invitrogen F36205) при концентрації  $0,8\times 10^6$  клітин/мл при кімнатній температурі протягом 1 год. Через 1 год. їх висівають в 384-лункові планшети, оброблені тканинною культурою, при щільності, що дорівнює 20000 клітин/лунка. У

лунку додають відповідним чином розведену досліджувану сполуку для забезпечення концентрації на поверхні, що дорівнює 3000 нМ (розводили в 4 рази, за допомогою всього 10 доз). Кінцева концентрація ДМСО становить 1 %. Використовують буфер, що містить HBSS (збалансований сольовий розчин Хенка) (Invitrogen 14025) і 20 нМ HEPES ((N-2-гідроксietилпіперазин-н-2-етансульфонова кислота), при рН 7,4. Клітини інкубують у темряві при кімнатній температурі протягом 1 год. Планшети переносять в FLIPR TETRA й додають MIP-1 альфа в 1 % розчині БСА (бичачий сироватковий альбумін) при кінцевій концентрації, що дорівнює EC80. Планшети, що містять +/- MIP-1 альфа й розведений ДМСО замість сполуки, є контрольними. Потік кальцію в клітини реєструють за допомогою FLIPR TETRA при збудженні при довжині хвилі, що дорівнює 470/495 нм, і випромінюванні при довжині хвилі, що дорівнює 515/575 нм. Дані аналізують із використанням програмного забезпечення Activity Base.

Методик В: Клітини, що не прилипають, придбані у фірми Chemicon Corporation (HTS005C), які стабільно експресують рекомбінантні CCR1 і G-альфа-16, вирощують у середовищі RPMI 1640 (Mediatech 10-080-CM), з додаванням 10 % інактивованої нагріванням ФБС, 0,4 мг/мл генетицину і суміші пеніцилін/стрептоміцин. У день проведення дослідження клітини фарбують барвником Calcium 4 (Molecular Devices R7448) із пробенацидом (Invitrogen P346400) при концентрації  $0,8 \times 10^5$  клітин/мл при кімнатній температурі протягом 1 год. Через 1 год. їх висівають в 384-лункові планшети, оброблені тканинною культурою, при щільності, що дорівнює 20000 клітин/лунка. У лунку додають відповідним чином розведену досліджувану сполуку для забезпечення концентрації на поверхні, що дорівнює 3000 нМ (розводили в 4 рази, за допомогою всього 10 доз). Кінцева концентрація ДМСО становить 1 %. Використовують буфер, що містить HBSS (Invitrogen 14025) і 20 нМ HEPES, з рН 7,4. Клітини інкубують при 37 °C протягом 30 хв. і потім при кімнатній температурі протягом 30 хв. Планшети переносять в HAMAMATSU FDSS6000 і додають MIP-1 альфа в 1 % розчині БСА при кінцевій концентрації, що дорівнює EC80. Усі планшети необхідно зчитувати протягом 4 год. від початку фарбування барвником. Планшети, що містять +/- MIP-1 альфа й розведений ДМСО замість сполуки, є контрольними. Дані аналізують із використанням програмного забезпечення Activity Base.

Звичайно переважна активність ( $IC_{50}$ ) сполук в одному або в обох наведені вище дослідженнях знаходиться в діапазоні від 0,1 нМ до 3 мкМ і найбільш переважна активність знаходиться в діапазоні від 0,1 до 50 нМ. Результати, отримані в обох дослідженнях, є порівнянними, як це показано для окремих сполук.

Типові сполуки, запропоновані в даному винаході, вивчали за допомогою одного або обох наведених вище варіантів досліджень і показано, що вони мають активність як антагоністи CCR1, це являє собою інший варіант здійснення даного винаходу.

Таблица 2

Назва	Методика А $IC_{50}$ (нМ)	Методика В $IC_{50}$ (нМ)
3-Трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
3-Трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-6-окси-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	6	
(6-Метансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	26	
3-Метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	7	
2-Хлор-4-метилсульфамойлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2	
4-Метилсульфамойлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
4-Метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	14	
4-(Ізопропілсульфамойлметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	3	
(6-Метансульфоніламінопіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	25	

Продовження таблиці 2

(6-Етансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	31	
(5-Бромпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	13	
4-(Піперидин-1-сульфонілметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	6	
4-(Морфолін-4-сульфонілметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	20	
4-Циклогексилсульфамоїлметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	11	
4-(4-Метилпіперазин-1-сульфонілметил)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	39	
4-(4-Метилпіперазин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
4-(Морфолін-4-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
3,5-Дихлорбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	7	
4-[(2-Гідроксietил)-метилсульфамоїл]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
Метилловий ефір [4-({1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно)-метил]-бензолсульфоніламіно]-оцтової кислоти	3	
(2-Метоксипіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
(2-Бромпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
(2-Метансульфонілпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	7	5
(2-Етансульфонілпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	19	
(2-Циклопропансульфонілпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	41	
2-[[4-({1-(4-Фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно)-метил]-бензолсульфоніл]-метиламіно]-етилловий ефір оцтової кислоти	2	
4-(Карбамоїлметилсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	22	
4-[Метил-(1-метилпіперидин-4-іл)-сульфамоїл]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	5	
[6-(Метансульфонілметиламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	5	
[6-(Диметиламіносульфоніламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	24	
4-(2-Гідроксietилсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
4-(3-Оксопіперазин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	3	
3,5-біс-Трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	3	
3-Метансульфоніл-5-трифторметилбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	

{6-[(2-Диметиламіноетил)-метансульфоніламіно]-піридин-3-ілметил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	22	
[6-(2-Метоксіетилсульфамоїл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	9	
[6-(Тетрагідропіран-4-ілсульфамоїл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	17	
4-[[Метил-(1-метилпіперидин-4-іл)-сульфамоїл]-метил]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	33	
(6-Диметилсульфамоїлпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
{6-[Метансульфоніл-(2-метоксіетил)-аміно]-піридин-3-ілметил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
[6-(Диметиламіно-сульфонілметиламіно)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
(2-Сульфамоїлпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	13	
4-(4-Диметиламінопіперидин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	3	
4-(Метилпіперидин-4-ілсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
4-(4-Амінопіперидин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,3	
(6-Метансульфонілпіридин-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	39	
4-(2-Гідрокси-1-метилетилсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
4-Метансульфоніл-2-метоксибензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	10	
4-Метансульфоніл-3-метоксибензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	4	
[6-(Морфолін-4-сульфоніл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	18	
4-(4-Метоксипіперидин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,7	
[1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,8	
4-(3-Гідроксипіролідін-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,9	
4-(4-Гідроксипіперидин-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
3-Гідрокси-4-метансульфонілбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	24	
4-[Метил-(тетрагідропіран-4-іл)-сульфамоїл]-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
4-(2-Гідроксипропілсульфамоїл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
4-Метансульфоніламінобензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	7	
3-Метокси-4-метилсульфамоїлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	3	

[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,4	
[6-(1,1-Діоксо-1λ <sup>6</sup> -пергідро-1,2-тіазин-2-іл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	9	
4-Метокси-3-метилсульфамойлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	12	
[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,3	
[1-(2-Етансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,8	
3-Фтор-4-метилсульфамойлбензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
(6-Метансульфонілпіридин-3-ілметил)-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	34	
{6-[Метансульфоніл-(2-метоксіетил)-аміно]-піридин-3-ілметил}-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	5	
[1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
4-(3-Гідроксипіролідін-1-сульфоніл)-бензиламід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
3-Метансульфонілбензиламід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	7	
[6-(Морфолін-4-сульфоніл)-піридин-3-ілметил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	3	
[1-(5-Бромпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,4	
[(S)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2	
[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,4	
4-((R)-2-Гідрокси-1-метилетилсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
4-((S)-2-Гідрокси-1-метилетилсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
4-(2-Гідрокси-1,1-диметилетилсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,9	
[1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,6	
[1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	3	
Метилловий ефір 3-[5-(1-{1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно)-бутил]-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти	3	
[(S)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,5	0,2
[1-(5-Метилсульфамойлпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,5	
[1-(5-Сульфамойлпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,4	
[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,4	



[(S)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	
[(S)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,6	
[(S)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	4	
[(S)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-хлорфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,4	
[(S)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
[1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	9	
[1-(6-Бромпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	30	
[(S)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	3	
[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2	
[(R)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	17	
[(R)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
[(S)-1-(6-Бромпіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	5	
[(S)-1-(5-Бромпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2	
[(S)-1-(5-Метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,3	
[(S)-1-Піридин-3-ілбутил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	5	
Метилловий ефір 3-[5-((S)-1-[[1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-бутил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти	2	
3-[5-((S)-1-[[1-(4-Фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-бутил)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонова кислота	17	
[(S)-1-(6-Метансульфонілпіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	6	
[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2	0,1
[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	
5-((S)-1-[[1-(4-Фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно]-бутил)-піридин-3-сульфонова кислота	4	
[(S)-1-(5-Метилсульфамоїлпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2	
[(S)-1-(5-Сульфамойлпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,3	
[(S)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,3	
[(S)-1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	9	3
[(S)-1-(5-Етансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,4	0,3
[(S)-1-(5-Сульфамойлпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	0,9

[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	1
4-((R)-2-Гідроксипропілсульфамоіл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2	1
4-((S)-2-Гідроксипропілсульфамоіл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1	0,8
((S)-1-Піридин-3-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	15	8
3-[5-((S)-1-{{1-(4-Фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-пропіл)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонова кислота	35	14
Метилловий ефір 3-[5-((S)-1-{{1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-пропіл)-піридин-3-сульфоніл]-пропіонової кислоти		6,3
[(S)-1-(2-Етансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,6	0,4
((S)-1-Піридин-4-іл-бут-3-еніл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		32
[(S)-1-(2-Етансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,1
[(S)-1-(5-Сульфамойлпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
Метилловий ефір 3-[6-((S)-1-{{1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти		35
[(S)-1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
[(S)-1-(5-Етансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		4
[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
[(S)-1-(2-Етансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
[(S)-1-(6-Сульфамойлпіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		15
[(S)-1-(2-Хлорпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
Метилловий ефір 3-[4-((S)-1-{{1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-пропіл)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти		1
[(S)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,4
[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,9
Метилловий ефір 3-[4-((S)-1-{{1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-етил)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти		37
[(S)-1-(6-Метансульфонілпіридин-3-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,4
[(S)-1-(2-Ціанопіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
[(S)-1-(3-Бром-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		7
[(S)-1-(2-Карбамоїлпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
4-((S)-1-{{1-(4-Фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-пропіл)-піридин-2-карбонова кислота		12

[(R)-1-(3-Бром-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
[(R)-1-(3-Метансульфоніл-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
[(S)-1-(3-Метансульфоніл-4-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		6
[(S)-1-(6-Етансульфонілпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
[(R)-1-(3-Бром-4-метоксифеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
[(R)-1-(3-Метансульфоніл-4-метоксифеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
[(S)-1-(6-Етансульфонілпіридин-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		14
[(R)-1-(4-Гідрокси-3-метансульфонілфеніл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
[(S)-1-(2-Сульфамойлпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,4
4-(2-Гідрокси-2-метилпропілсульфамойл)-бензиламід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
Етиловий ефір [4-({1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно)-метил]-піридин-2-сульфоніл]-оцтової кислоти		4
[(S)-1-(2-Метиламінопіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		4
[(S)-1-(2-Етансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		2
[(S)-1-(2-Сульфамойлпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
{(S)-1-[2-(Ацетилметиламіно)-піридин-4-іл]-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		5
{(S)-1-[2-(3-Гідроксипропан-1-сульфоніл)-піридин-4-іл]-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		38
[(S)-1-(6-Етансульфонілпіридин-3-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		6
[(S)-1-(3-Хлорфеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,4
[(S)-1-(3-Метансульфонілфеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
[(S)-1-(3-Хлорфеніл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		5
[(S)-1-(6-Етансульфонілпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,5
[(S)-1-(6-Бромпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
[(S)-1-(3-Метансульфонілфеніл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
[(S)-1-(6-Метансульфонілпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
((S)-1-Піридин-2-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		23
Метиловий ефір 3-[6-((S)-1-({1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно)-пропіл)-піридин-2-сульфоніл]-пропіонової кислоти		3

[(S)-1-(4-Метансульфонілпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,8
[(S)-1-(6-Сульфамойлпіридин-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,3
[(S)-1-(2-Метилпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,9
трет-Бутиловий ефір 3-(1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти	26
трет-Бутиловий ефір 4-(1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти	4
((S)-1-Піридин-4-ілпропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	6
[(S)-1-(2-Метилсульфанілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2
[(S)-1-(5-Бромтіофен-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,6
[1-(6-Метансульфоніл-1-оксипіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	9
[(S)-1-(4-Гідрокси-3-метансульфонілфеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2
[(S)-1-(6-Циклопропілсульфамойлпіридин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2
[1-(1-Метансульфонілпіперидин-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2
[1-(1-Метансульфонілпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	2
[1-(1-Карбамойлпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	16
1-(4-Фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти [(S)-1-(2-метансульфінілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід	0,5
[(S)-1-(5-Метансульфонілтіофен-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2
[(S)-1-(1-Метил-1Н-піразол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	11
[1-(1-Ацетилпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	10
[(S)-1-(4-Бром-3-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,5
[(S)-1-(4-Метансульфоніл-3-метоксифеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,2
[(S)-1-(3-Гідрокси-4-метансульфонілфеніл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,6
[(S)-1-(2-Морфолін-4-ілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,7
{(S)-1-[2-(1Н-Тетразол-5-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	3
[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-бут-3-еніл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	0,3
(2-Метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти	1

[(1S)-3,4-Дигідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-бутил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти (один діастереоізомер)		11
(6-Метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		17
Метилловий ефір (S)-3-{{1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-3-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіонової кислоти		4
[(S)-3-Гідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		12
[(S)-1-(2-Метансульфонілтіазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,6
[(S)-1-(4-Метансульфонілтіофен-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,1
[(S)-1-(1-Метансульфоніл-1H-піразол-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
Етиловий ефір [3-((S)-1-{{1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-пропіл)-піразол-1-іл]-оцтової кислоти		11
[(S)-1-(5-Метансульфонілфуран-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,4
((S)-1-{2-[(2-Гідроксietил)-метиламіно]-піридин-4-іл}-пропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		2
Метилловий ефір 2-((S)-1-{{1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-пропіл)-тіазол-4-карбонової кислоти		5
[(S)-1-(4-Карбамоїлтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		8
[(S)-1-(4-Метилкарбамоїлтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
[(S)-1-(2-Хлор-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
Метилловий ефір 2-((S)-1-{{1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-пропіл)-оксазол-4-карбонової кислоти		38
[1-(4-Карбамоїллоксазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		36
[1-(4-Метилкарбамоїллоксазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		16
{{(S)-1-[2-(Метилпіперидин-4-іламіно)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		11
[(S)-1-(2-Метилсульфанілоксазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
[(S)-1-(4-Метансульфонілфуран-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		6
[(S)-1-(2-Метансульфонілоксазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
(5-Бромтіофен-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		19
(4-Бромтіофен-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		7

(2-Бромтіазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		25
(5-Метансульфонілтіофен-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		5
(4-Метансульфонілтіофен-2-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		5
{{(S)-1-[2-((S)-Метансульфініл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,5
{{(S)-1-[2-((R)-Метансульфініл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,6
[(S)-1-(2-Метилсульфанілоксазол-5-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		6
[(S)-1-(2-Метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,1
[(S)-1-(2-Метансульфонілоксазол-5-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		19
(2-Метансульфонілтіазол-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		29
[(S)-1-(6-Метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
{1-[4-(Ціанометилкарбамоїл)-оксазол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		25
(2-Бром-6-метансульфонілпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
(2-Метансульфоніл-6-метилпіридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		5
(2-Метансульфонілтіазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		17
Метилловий ефір 2-(1-{{1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-пропіл)-5-метилоксазол-4-карбонової кислоти		27
[1-(5-Метил-4-метилкарбамоїлоксазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		9
[1-(4-Карбамоїл-5-метилоксазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		26
Метилловий ефір {{2-(1-{{1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл}-аміно}-пропіл)-5-метилоксазол-4-карбоніл}-аміно}-оцтової кислоти		26
{1-[4-(Ціанометилкарбамоїл)-5-метилоксазол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		18
{1-[4-(Карбамоїлметилкарбамоїл)-5-метилоксазол-2-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		25
[(S)-1-(2-Метансульфонілоксазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		4
[(S)-1-(1Н-Піразол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		36
[(S)-1-(2-Метансульфоніл-6-метоксипіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,4

[(S)-1-(5-Метансульфонілтіофен-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
Етиловий ефір [4-((S)-1-([1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбоніл]-аміно)-пропіл)-піразол-1-іл]-оцтової кислоти		25
[2-(Метансульфонілметиламіно)-піримідин-5-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		2
(2-Морфолін-4-ілпіримідин-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		8
[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-2,2,2-D3]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-етил-1,2,2,2-D4]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
[(S)-1-(2-Метансульфонілтіазол-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		4
[(S)-1-(4-Метансульфоніл-1Н-пірол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-2-(2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		6
[(R)-1-(4-Метансульфоніл-1-метил-1Н-пірол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		7
[(S)-1-(2-Диметиламіно-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
{(S)-1-[2-(Карбамоїлметилметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-етил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
{(R)-1-[1-(Толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		23
{(S)-1-[1-(Толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-3-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
[(S)-1-(2-Метансульфоніл-6-метиламінопіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,4
[(R)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-2-гідроксіетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		2
{(S)-1-[2-(Карбамоїлметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-етил}-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,6
[(R)-2-Гідрокси-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		6
[(S)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
[(S)-1-(2-Метансульфоніл-6-метиламінопіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
[(S)-1-(2-Диметиламіно-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2

[(S)-1-(2-Ізопропіламіно-6-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,2
{{(S)-1-[2-(Карбамоїлметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,4
{{(S)-1-[2-(Карбамоїлметилметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-іл]-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
[2-(Ацетилметиламіно)-піримідин-5-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		24
[(S)-1-(5-Метансульфоніл-1Н-пірол-3-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,9
[(S)-1-((2S, 4R)-2-Карбамоїл-1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		12
[(S)-1-((2R, 4R)-2-Карбамоїл-1-метансульфонілпіперидин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		10
[(S)-1-(2-Гідроксиметилпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
[(S)-1-(2-Метансульфонілтіазол-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,4
(1-Метансульфоніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
{1-[2-(Метансульфонілметиламіно)-піримідин-5-іл]-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		7
[2-(Карбамоїлметилметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
[2-(Карбамоїлметиламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		11
[(S)-1-(2-Метансульфонілтіазол-5-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		6
[(S)-1-(6-Метансульфоніл-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
(2-Морфолін-4-ілтіазол-5-ілметил)-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		16
{{(R)-1-[4-Метансульфоніл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-пірол-2-іл]-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		16
[(S)-1-(4-Бромтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,8
[(S)-1-(4-Бромтіазол-2-іл)-етил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		24
[(S)-1-(3-Бромізоксазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		28
[(S)-1-(4-Метансульфоніл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']бпіридиніл-4'-ил)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		13
{{(S)-1-[2-(4-Метилпіперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		8



[(S)-1-(4,4-Дифтор-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4'-ил)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		3
((S)-1-{2-[(2-Метоксіетил)-метиламіно]-піридин-4-іл}-пропіл)-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
{(S)-1-[2-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		5
{(S)-1-[2-(1,1-Діоксо-1λ <sup>6</sup> -тіоморфолін-4-іл)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		12
[(R)-1-(2-Бромпіридин-4-іл)-2-метоксіетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,5
[(R)-1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-2-метоксіетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		1
[(S)-1-(4-Метансульфонілтіазол-2-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,3
{(S)-1-[2-(1-Гідрокси-1-метилетил)-піридин-4-іл]-пропіл}-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,5
[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-1-метилетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		14
[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-1-метилетил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		12
[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-1-метилпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		11
[1-(2-Метансульфонілпіридин-4-іл)-1-метилпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		6
[1-(2-Бромпіридин-4-іл)-1-етилпропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		29
[1-Етил-1-(2-метансульфонілпіридин-4-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		16
[2-(2-Гідрокси-2-метилпропіламіно)-6-метансульфонілпіридин-4-ілметил]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		0,7
[1-Етил-1-(2-метансульфонілтіазол-5-іл)-пропіл]-амід 1-(4-фторфеніл)-1H-піразоло[3,4-с]піридин-4-карбонової кислоти		28

## Спосіб застосування

Сполуки, запропоновані в даному винаході, є ефективними антагоністами взаємодії між CCR1 і його хемокінновими лігандами й у такий спосіб інгібують активність, опосередковувану за допомогою CCR1. Тому в одному варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування аутоімунних порушень із застосуванням сполук, запропонованих у даному винаході. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування запальних порушень із застосуванням сполук, запропонованих у даному винаході.

Якщо не обмежуватися теоретичними міркуваннями, то можна зробити висновок, що перешкоджаючи взаємодіям між CCR1 і його хемокінновими лігандами, сполуки блокують хемотаксис прозапальних клітин, включаючи моноцити, макрофаги, дендритні клітини, еозинофіли, Т-клітини (TH1) і інші клітини з позитивною реакцією на CCR1, до збуджених тканин і в такий спосіб полегшує протікання хронічного запалення, пов'язаного з аутоімунними захворюваннями. Таким чином, інгібування активності CCR1 є привабливим засобом для попередження й лікування різних аутоімунних порушень, включаючи запальні захворювання, аутоімунні захворювання, відторгнення трансплантата органа (Horuk et al. (2001) JBC 276 p. 4199) і кісткового мозку й інших порушень, зв'язаних із припливом прозапальних клітин. Наприклад, сполуки, запропоновані в даному винаході, можна застосовувати для попередження

або лікування гострого або хронічного запалення, алергій, контактного дерматиту, псоріазу, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, діабету типу 1, запального захворювання кишечника, синдрому Гійєна-Барє, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, захворювання трансплантат проти хазяїна (і інших форм відторгнення трансплантата органа або кісткового мозку), хвороби Альцгеймера (Halks-miller et al. (2003) *Ann Neurol* 54 p. 638), астми (Joubert et al. (2008) *J. Immun* 180 p. 1268), хронічної ниркової недостатності (Topham et al. (1999) *J. Clin. Invest.* 104 p. 1549), сепсису (He et al. (2007) *Am J. Physio* 292 p. G1173), аутоімунного міокардиту (Futamats et al. (2006) *J Mol Cell Cardiology* 40 p. 853) і системного червоного вовчаку. Зокрема, сполуки можна застосовувати для попередження або лікування ревматоїдного артриту й розсіяного склерозу. Інші порушення, пов'язані з міграцією прозапальних клітин, повинні бути очевидні фахівцям із загальною підготовкою в даній галузі техніки і їх також можна лікувати із застосуванням сполук і композицій, запропонованих у даному винаході.

Для лікування описаних вище захворювань і патологічних станів терапевтично ефективна добова доза звичайно знаходиться в діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/(кг маси тіла) в одній дозі сполуки, запропонованої в даному винаході; переважно від приблизно 0,1 до приблизно 20 мг/(кг маси тіла) в одній дозі. Наприклад, для введення особі, що має масу в 70 кг, діапазон дозування становить від приблизно 0,7 до приблизно 7000 мг в одній дозі сполуки, запропонованої в даному винаході, переважно від приблизно 7,0 до приблизно 1400 мг в одній дозі. Для визначення оптимального дозування й режиму може знадобитися певний ступінь оптимізації дози. Активний інгредієнт можна вводити від 1 до 6 раз на добу.

Порядок введення й фармацевтичні композиції

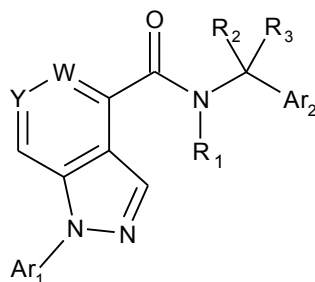
При використанні як лікарські засоби сполуки, запропоновані в даному винаході, звичайно вводять у вигляді фармацевтичних композицій. Такі композиції можна готувати за методиками, добре відомими в галузі фармацевтики, і вони включають принаймні одну сполуку, запропоновану в даному винаході. Сполуки, запропоновані в даному винаході, також можна вводити поодинокі або в комбінації з допоміжними речовинами, які збільшують стабільність сполук, запропонованих у даному винаході, у деяких варіантах здійснення полегшують введення фармацевтичних композицій, що їх мітять, забезпечують поліпшену розчинність або диспергованість, посилену антагоністичну активність, забезпечують додатковий лікувальний вплив і т.п. Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна використовувати самостійно або разом з іншими активними речовинами, запропонованими в даному винаході, також необов'язково разом з іншими фармакологічно активними речовинами. Звичайно сполуки, запропоновані в даному винаході, вводять у терапевтично або фармацевтично ефективній кількості, але для діагностичних і інших цілей їх можна вводити в менших кількостях.

Введення сполук, запропонованих у даному винаході, у чистому вигляді або у вигляді підходящої фармацевтичної композиції, можна виконувати за допомогою будь-яких прийнятних шляхів введення фармацевтичних композицій. Так, введення можна виконувати, наприклад, перорально, трансбуккально (наприклад, сублінгвально), назально, парентерально, місцево, черезшкірно, вагінально або ректально, у вигляді твердих, напіврідких, ліофілізованих порошкоподібних або рідких дозованих форм, таких як, наприклад, таблетки, супозиторії, пігулки, капсули з м'якого еластичного й твердого желатину, порошки, розчини, суспензії й аерозолі й т.п., переважно в разових дозованих формах, придатних для простого введення точних доз. Фармацевтичні композиції звичайно включають звичайний фармацевтичний носій або інертний наповнювач і сполуку, запропоновану в даному винаході, як активний засіб й додатково до цього можуть включати інші лікарські засоби, фармацевтичні засоби, носії, допоміжні речовини, розріджувачі, розчинники або їх комбінації. Такі фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, носії або добавки, а також способи приготування фармацевтичних композицій і різні шляхи введення добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Рівень техніки описаний, наприклад, у публікаціях Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990; які повністю включені в даний винахід як посилання для кращого опису рівня техніки.

Як повинен розуміти фахівець у даній галузі техніки, необхідно вибирати форми сполук, запропонованих у даному винаході, що застосовуються в конкретних фармацевтичних композиціях (наприклад, солі), які мають підходящі фізичні характеристики (наприклад, розчинність у воді), які необхідні для того, щоб композиція була ефективною.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



(I)

у якій

W означає вуглець і Y означає азот, або W означає азот і Y означає вуглець;

Ar<sub>1</sub> означає карбоцикл, гетероарил або гетероцикліл, кожний необов'язково заміщений 1-3 групами R<sub>a</sub>;

Ar<sub>2</sub> означає карбоцикл, гетероарил або гетероцикліл, кожний необов'язково заміщений 1-3 групами R<sub>b</sub>;

R<sub>1</sub> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

кожний R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або алкеніл необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними із групи, яка включає ціаногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, гідроксигрупу, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -C(O)N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), -N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>) і гетероцикліл, необов'язково заміщений оксогрупою;

R<sub>a</sub> означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілтіогрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл, аміногрупу, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ациламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-діалкіламінокарбоніл, гідроксигрупу, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, оксогрупу, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NH-, R<sub>4</sub>-NH-S(O)<sub>m</sub>-, арил або карбоксигрупу;

R<sub>b</sub> означає гідроксигрупу, карбоксигрупу, галоген, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, нітрогрупу, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>4</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, гетероцикліл, арил або гетероарил, кожний R<sub>b</sub>, коли це можливо, необов'язково галогенований або заміщений 1-3 групами, вибраними із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гідроксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S(O)<sub>m</sub>-, арил або карбоксигрупу;

кожний R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, ціано-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>; кожний R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил;

R<sub>4</sub> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, гетероцикліл(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіно(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(R<sub>e</sub>)-, арил або гетероарил, кожний необов'язково заміщений 1-3 групами, вибраними із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, -C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>, аміногрупу, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ациламіногрупу;

кожний n, x незалежно дорівнює 0-3;

кожний m незалежно дорівнює 0-2;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, в якій

кожний R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або алкеніл необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними із групи, яка включає гідроксигрупу, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -C(O)N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), -N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), і гетероцикліл;

кожний R<sub>e</sub>, R<sub>d</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл або -(CH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>.

## 3. Сполука за п. 2, в якій

W означає вуглець і Y означає азот;

Ar<sub>1</sub> означає феніл, циклогексил або тетрагідропіраніл, кожний необов'язково заміщений 1-3 групами R<sub>a</sub>;

5 Ar<sub>2</sub> означає феніл, піридил, піразоліл, імідазоліл, тіофеніл, тiazоліл, циклогексил, піперидиніл, морфолініл або піперазиніл, кожний необов'язково заміщений 1-3 групами R<sub>b</sub>;

R<sub>1</sub> означає водень;

10 R<sub>2</sub> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або -алкеніл необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними із групи, яка включає гідроксигрупу, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -C(O)N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), -N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), морфолініл, тіоморфолініл і піперидиніл;

R<sub>3</sub> означає водень;

15 R<sub>a</sub> означає C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксигрупу, метилсульфоніл, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ациламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-діалкіламінокарбоніл, галоген, ціаногрупу або нітрогрупу;

20 R<sub>b</sub> означає гідроксигрупу, карбоксигрупу, галоген, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)-, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, нітрогрупу, -SO<sub>3</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>4</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, гетероцикліл, арил або гетероарил, кожний R<sub>b</sub>, коли це можливо, необов'язково галогенований або заміщений 1-3 групами, вибраними із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-S(O)<sub>m</sub>-, арил або карбоксигрупу;

25 кожний R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>;

кожний R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ацил;

30 R<sub>4</sub> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, гетероцикліл(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіно(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-, арил або гетероарил, кожний необов'язково заміщений 1-2 групами, вибраними із групи, яка включає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигрупу, галоген, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, -C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>f</sub>, аміногрупу, моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ациламіногрупу.

## 35 4. Сполука за п. 3, в якій

Ar<sub>1</sub> означає феніл, заміщений 1-2 групами R<sub>a</sub>;

Ar<sub>2</sub> означає феніл, піридил, піразоліл, тіофеніл, тiazоліл, циклогексил або піперидиніл, кожний необов'язково заміщений 1-2 групами R<sub>b</sub>;

40 R<sub>2</sub> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> або -CF<sub>3</sub>, де C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними із групи, яка включає гідроксигрупу, -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -C(O)N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>), -N(R<sub>e</sub>)(R<sub>f</sub>) і морфолініл;

R<sub>a</sub> означає моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіламіногрупу, галоген або нітрогрупу;

45 R<sub>b</sub> означає гідроксигрупу, карбоксигрупу, -F, -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CN, -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>m</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, R<sub>4</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>e</sub>-, R<sub>4</sub>-NR<sub>e</sub>-S(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-, -NR<sub>f</sub>-C(O)-R<sub>e</sub>, -C(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, морфолініл або тетразоліл;

кожний R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-ацил або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбоніл-C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл;

кожний R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> незалежно означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл або моно- або ді-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіламіно-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл;

50 R<sub>4</sub> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)- або гетероцикліл(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>, де гетероцикліл вибраний із групи, яка включає піперидиніл, морфолініл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, піролідиніл і 1,1-діоксопергідро-1,2-тіазин-2-іл, кожний R<sub>4</sub> необов'язково заміщений групою, вибраною із групи, яка включає -OCH<sub>3</sub>, гідроксигрупу, оксогрупу, карбоксигрупу, -C(O)NH<sub>2</sub>, аміногрупу, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкоксикарбоніл.

## 55 5. Сполука за п. 4, в якій

R<sub>2</sub> означає водень, C<sub>1</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-алкіл, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> або -CF<sub>3</sub>, де C<sub>1</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-алкіл або C<sub>3</sub>-алкіл необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними із групи, яка включає гідроксигрупу й -CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл;

R<sub>a</sub> означає -F або -Cl;

$R_b$  означає гідроксигрупу,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-SO_3H$ ,  $-OCH_3$ ,  $CH_3C(O)-$ ,  $-(CH_2)_n-CO_2C_1-C_6$ -алкіл,  $-NR_cR_d$ ,  $R_4-S(O)_m-$ ,  $R_4-S(O)_2-NR_e-$ ,  $R_4-NR_e-S(O)_2(CH_2)_{0-1}-$ ,  $-C(O)_2NH_2$ , морфолініл або тетразоліл; кожний  $R_c$ ,  $R_d$  незалежно означає водень,  $CH_3$  або  $CH_3C(O)-$ ; кожний  $R_e$ ,  $R_f$  незалежно означає водень,  $-CH_3$  або  $-CH_2CH_2OCH_3$ ;

5  $R_4$  означає водень,  $C_1-C_4$ -алкіл,  $C_3-C_6$ -циклоалкіл,  $-N(CH_3)_2$ ,  $(CH_3)_2NCH_2CH_2N(CH_3)-$  або гетероцикліл, де гетероцикліл вибраний із групи, яка включає піперидиніл, морфолініл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, піролідиніл і 1,1-діоксопергідро-1,2-тіазин-2-іл, кожний  $R_4$  необов'язково заміщений групою, вибраною з групи, що включає  $-OCH_3$ , гідроксигрупу, оксогрупу, аміногрупу,  $-N(CH_3)_2$  або  $C_1-C_2$ -алкоксикарбоніл.

10 6. Сполука за п. 1, в якій кожний  $R_2$ ,  $R_3$  незалежно означає водень або  $C_1-C_6$ -алкіл, необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений 1-3 групами, вибраними із групи, яка включає ціаногрупу,  $C_1-C_6$ -алкоксигрупу й гетероцикліл, необов'язково заміщений оксогрупою.

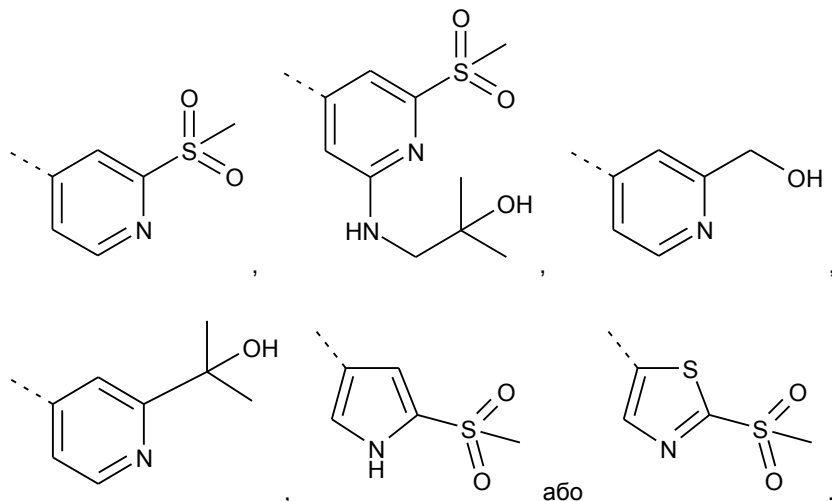
15 7. Сполука за п. 6, в якій кожний  $R_2$ ,  $R_3$  незалежно означає водень або  $C_1-C_3$ -алкіл, необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений однією групою, вибраною із ціаногрупи,  $C_1-C_3$ -алкоксигрупи й гетероциклілу, вибраного із групи, яка включає діоксоланіл, тетрагідропіраніл, діоксаніл, тетрагідрофураніл, бензофураніл, бензопіраніл і бензодіоксоліл, кожний необов'язково заміщений оксогрупою.

20 8. Сполука за п. 7, в якій кожний  $R_2$ ,  $R_3$  незалежно означає водень або  $C_1-C_3$ -алкіл, необов'язково частково або повністю галогенований або заміщений однією групою, вибраною із ціаногрупи,  $C_1-C_3$ -алкоксигрупи й діоксоланілу, необов'язково заміщеного оксогрупою.

25 9. Сполука за п. 1, в якій  $R_c$  означає водень або  $C_1-C_6$ -алкіл і  $R_d$  означає ціано- $C_1-C_6$ -алкіл або  $-(CH_2)_n-C(O)-NR_eR_f$ ; кожний  $R_e$ ,  $R_f$  незалежно означає водень,  $C_1-C_6$ -алкіл.

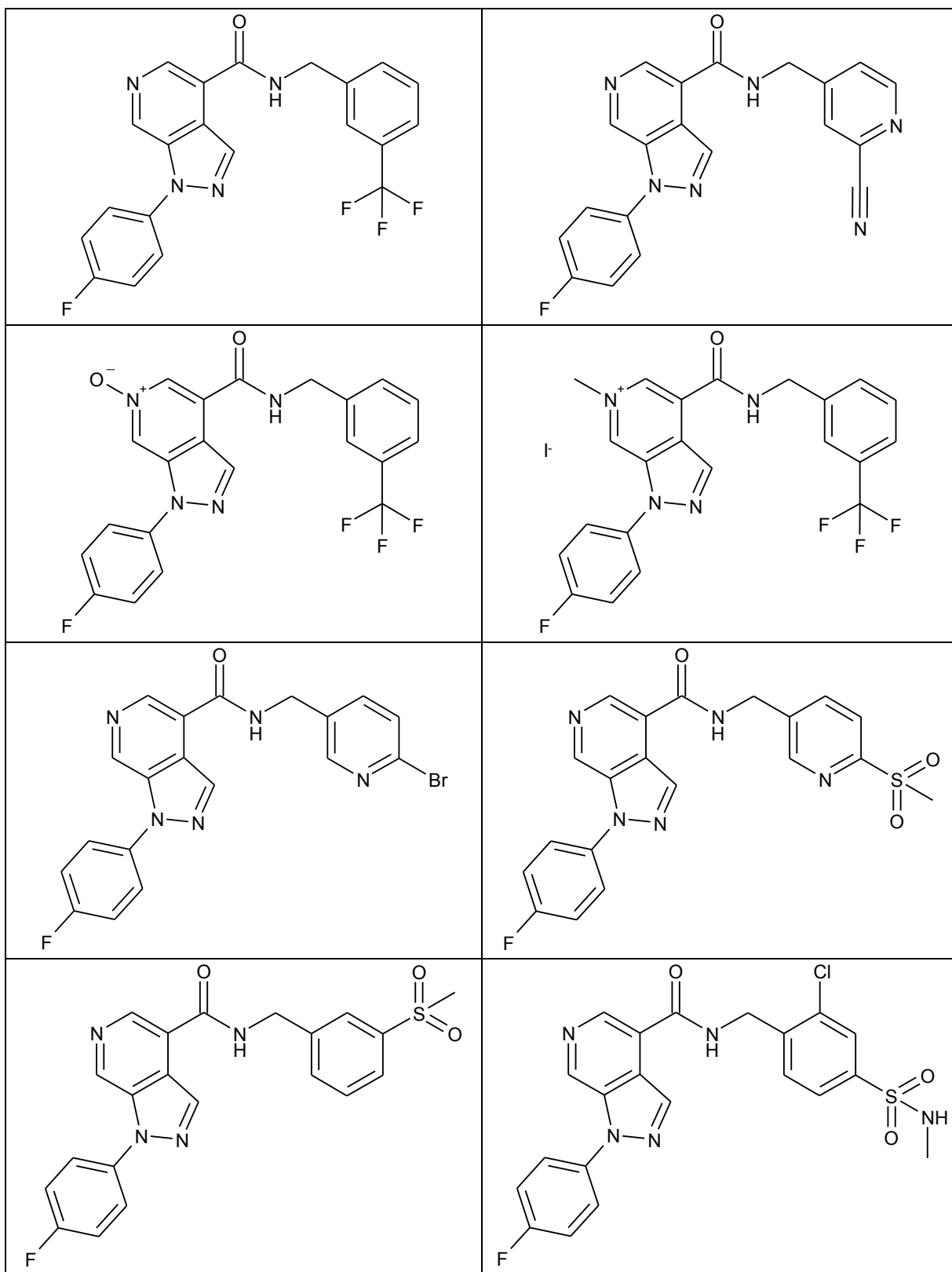
10. Сполука за п. 1, в якій  $Ar_2$  означає піридил;  $R_b$  означає  $C_1-C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений гідроксигрупою.

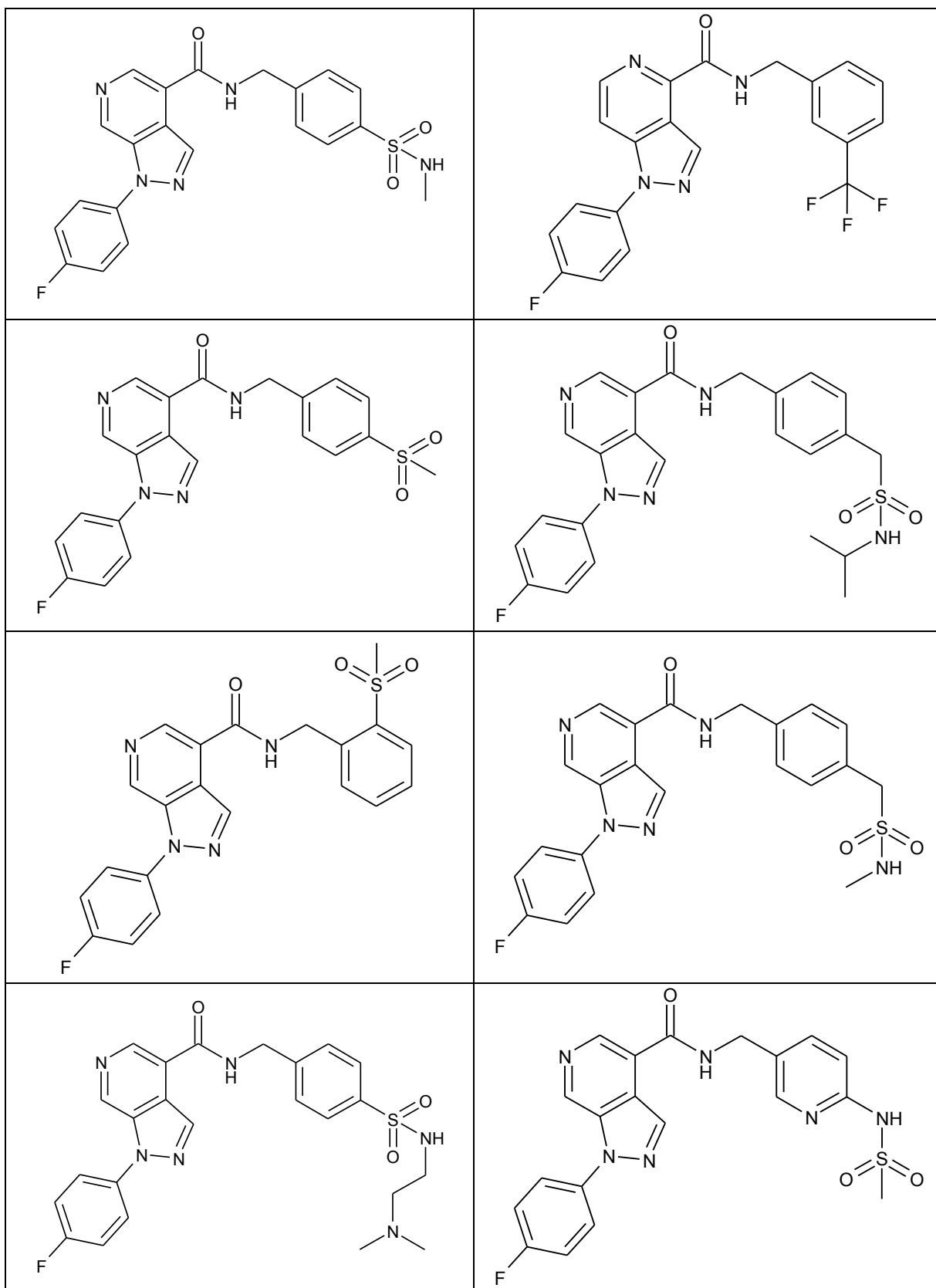
30 11. Сполука за п. 1, в якій  $Ar_2$  означає

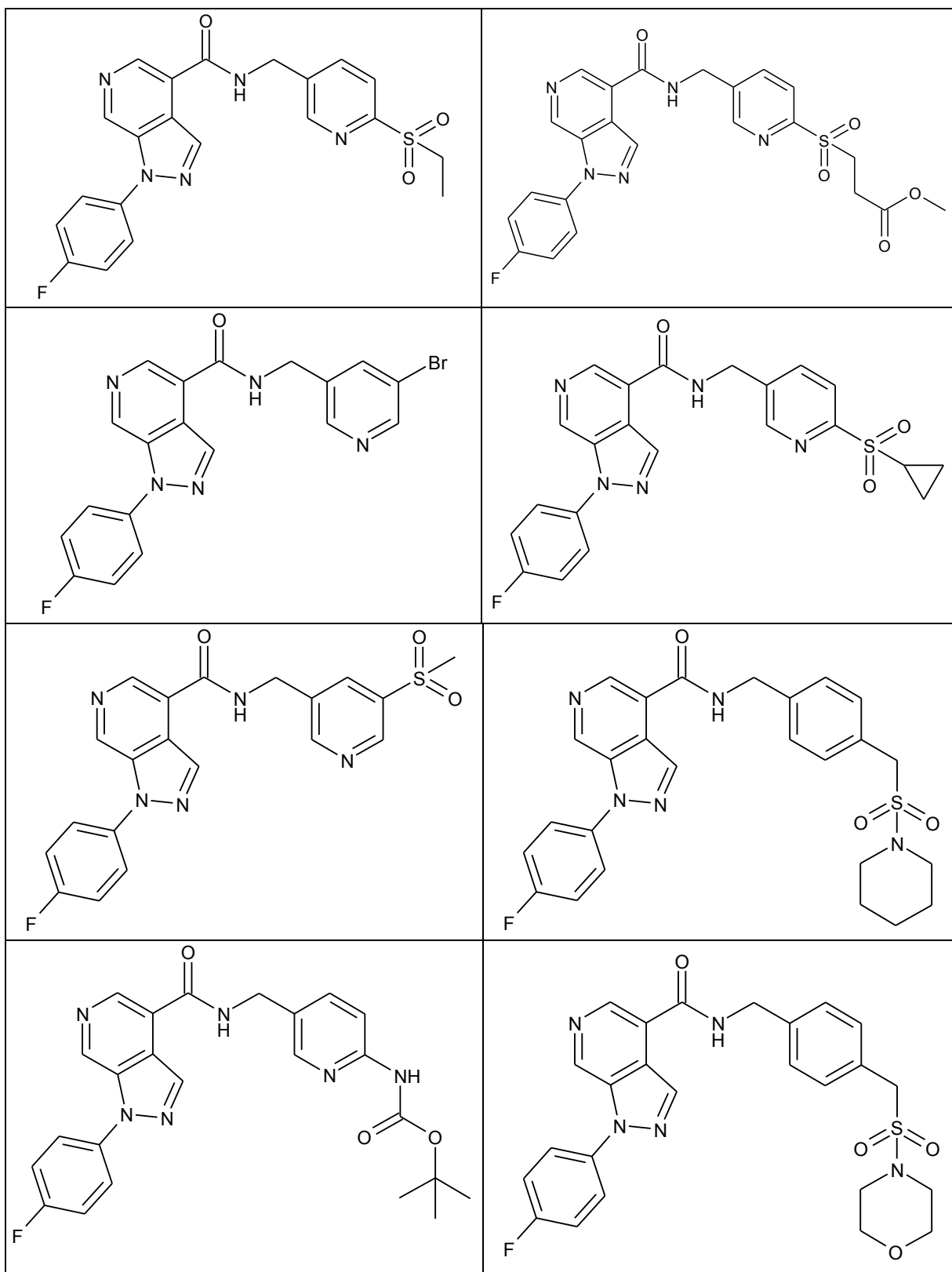


35

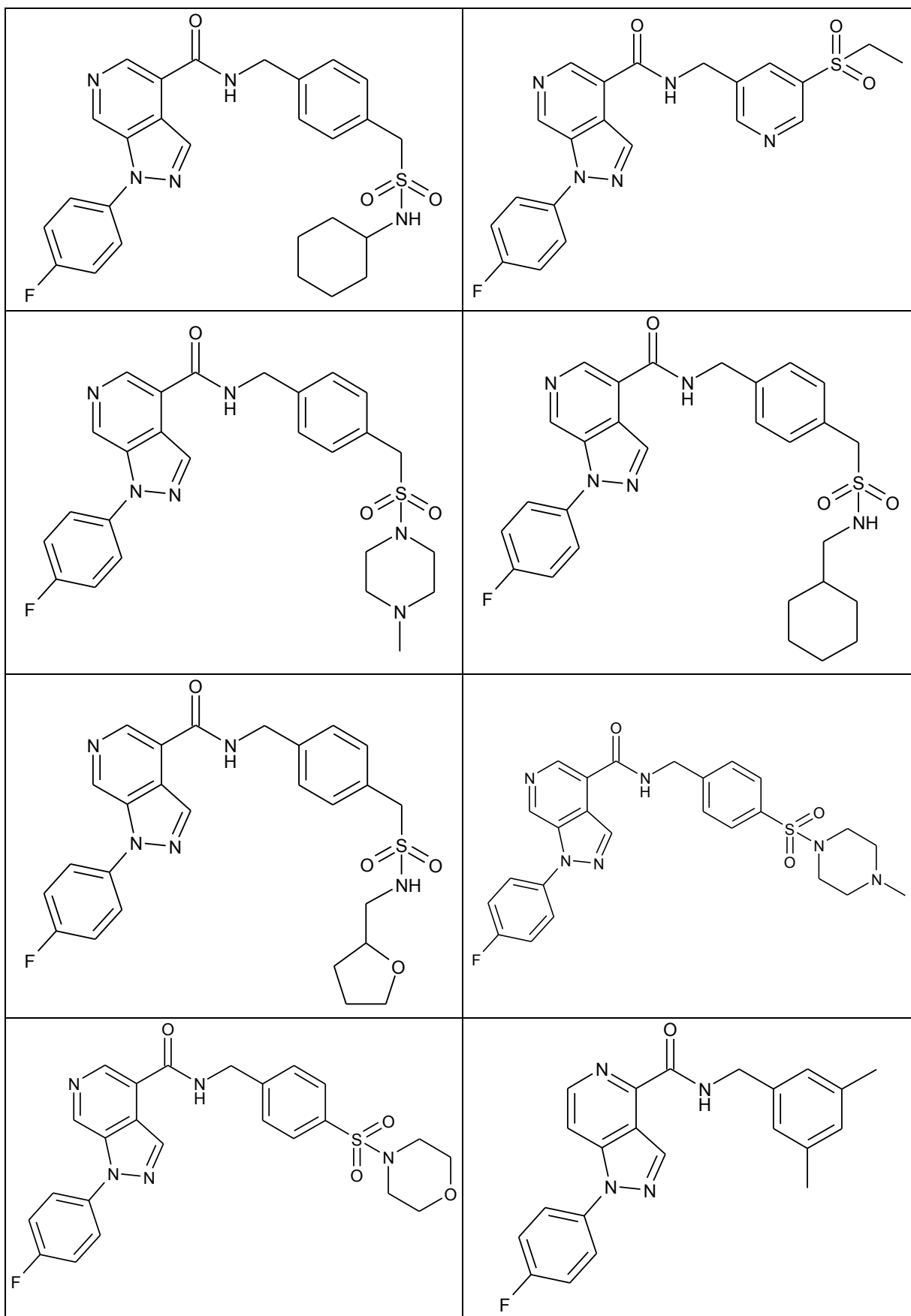
12. Сполука за п. 1, вибрана із групи, яка включає:

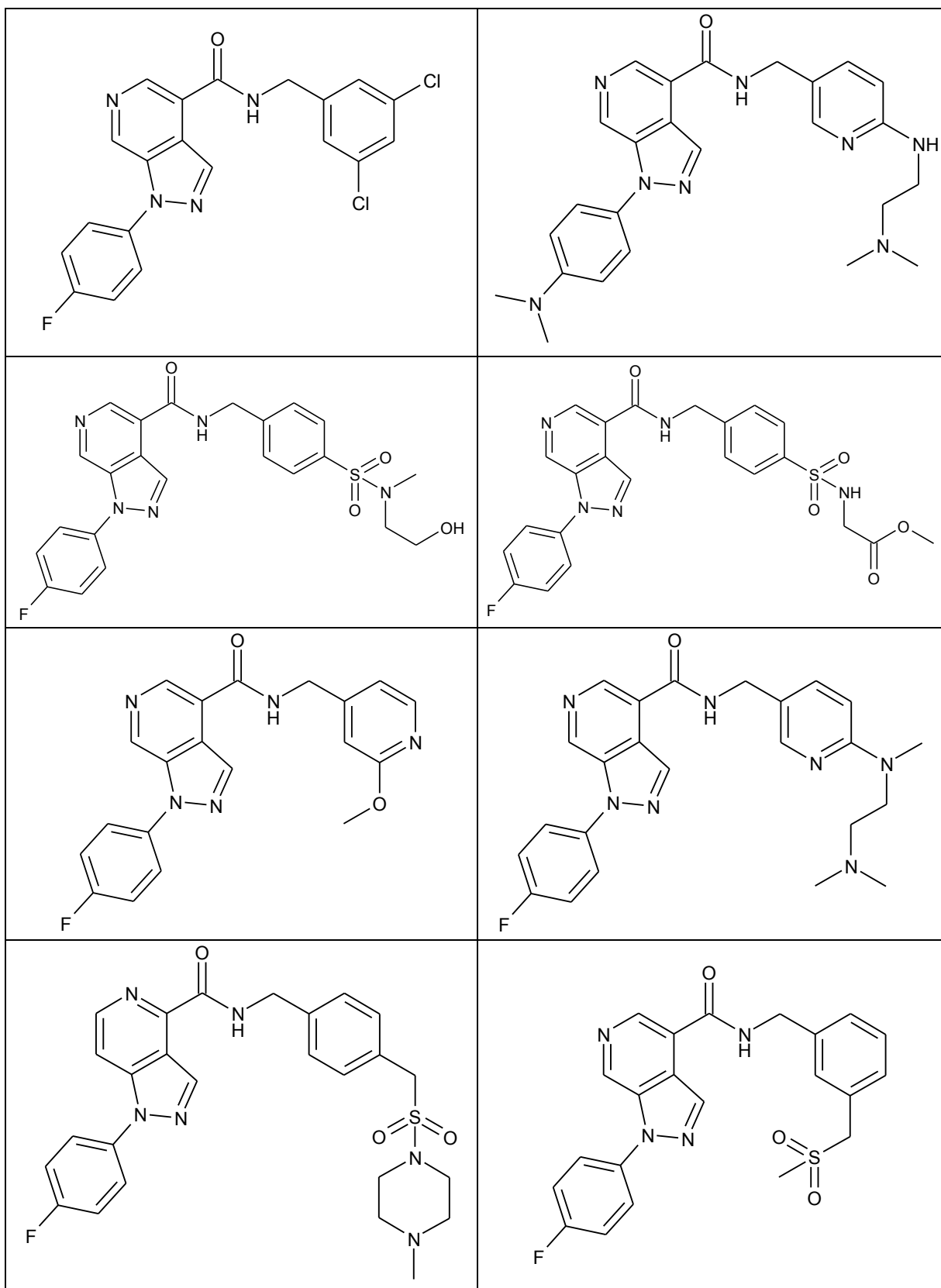


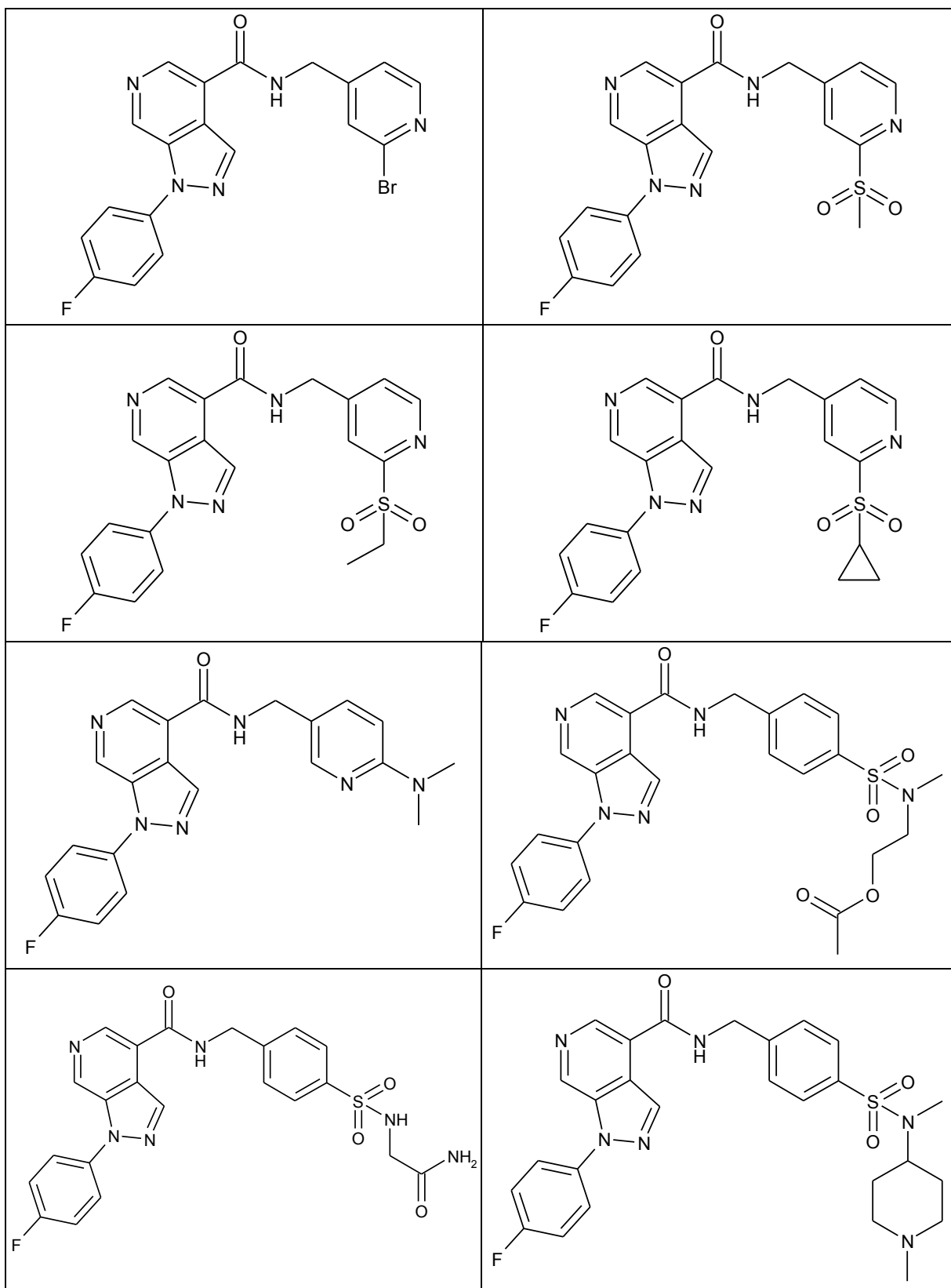


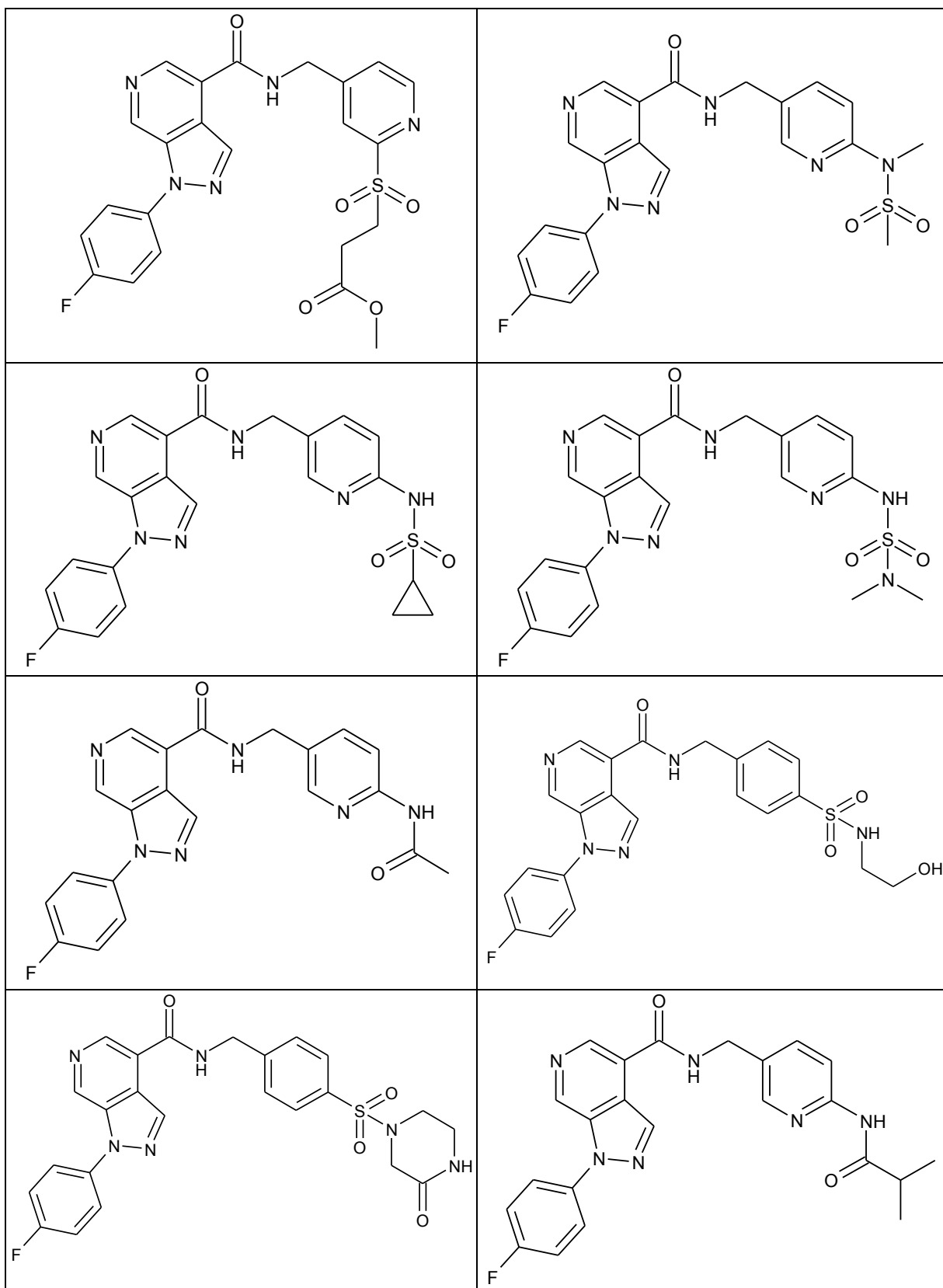


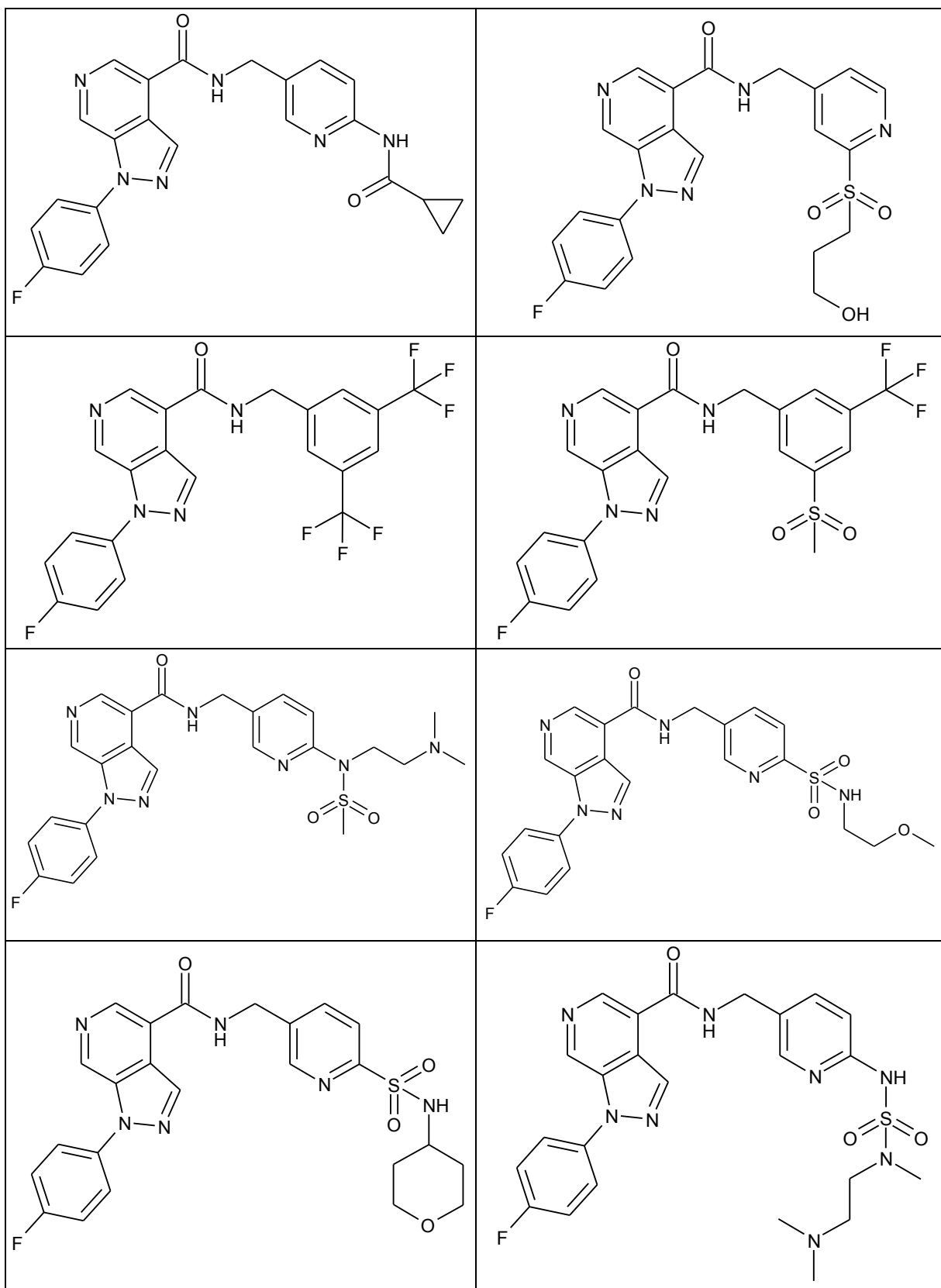


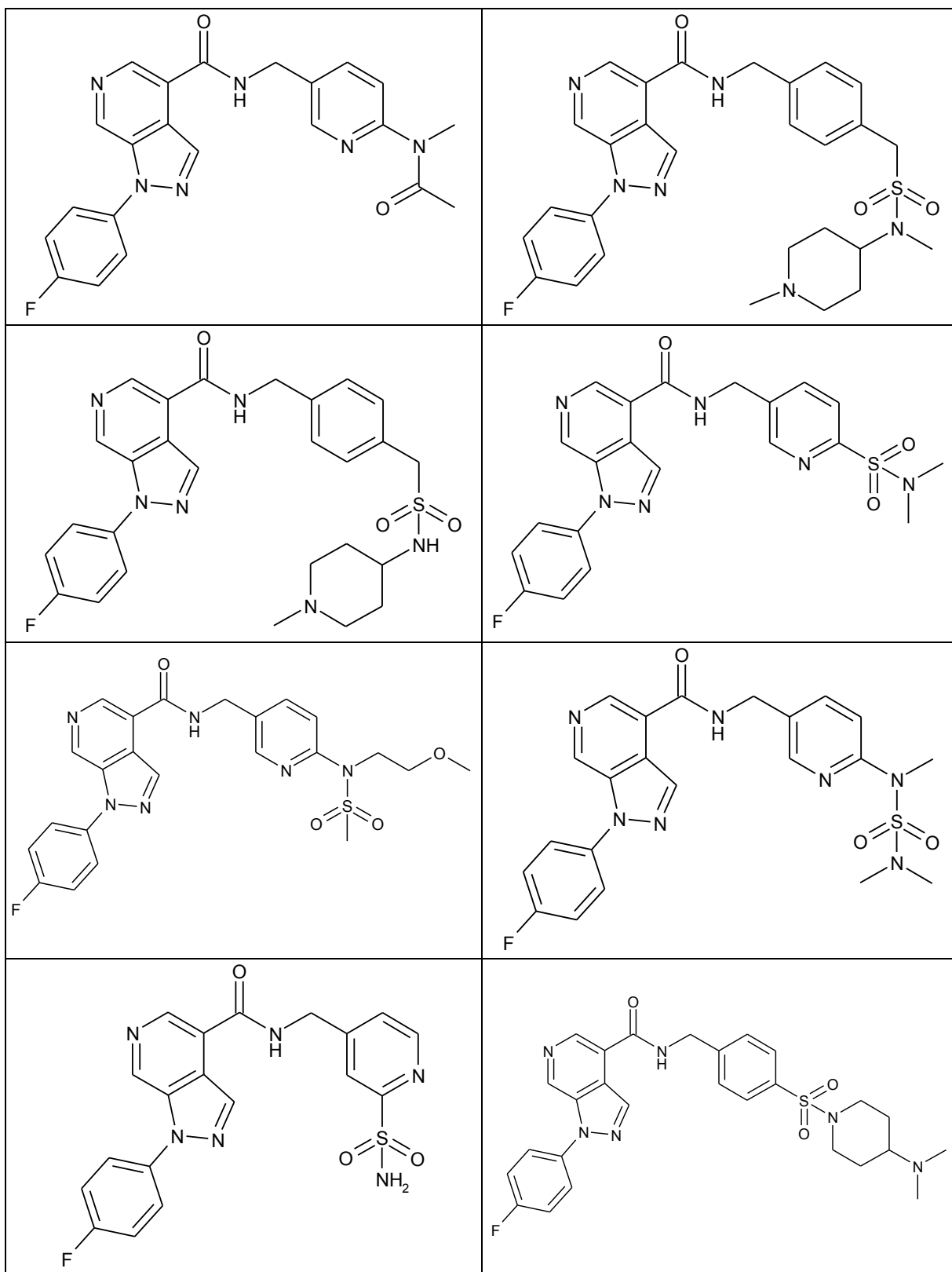


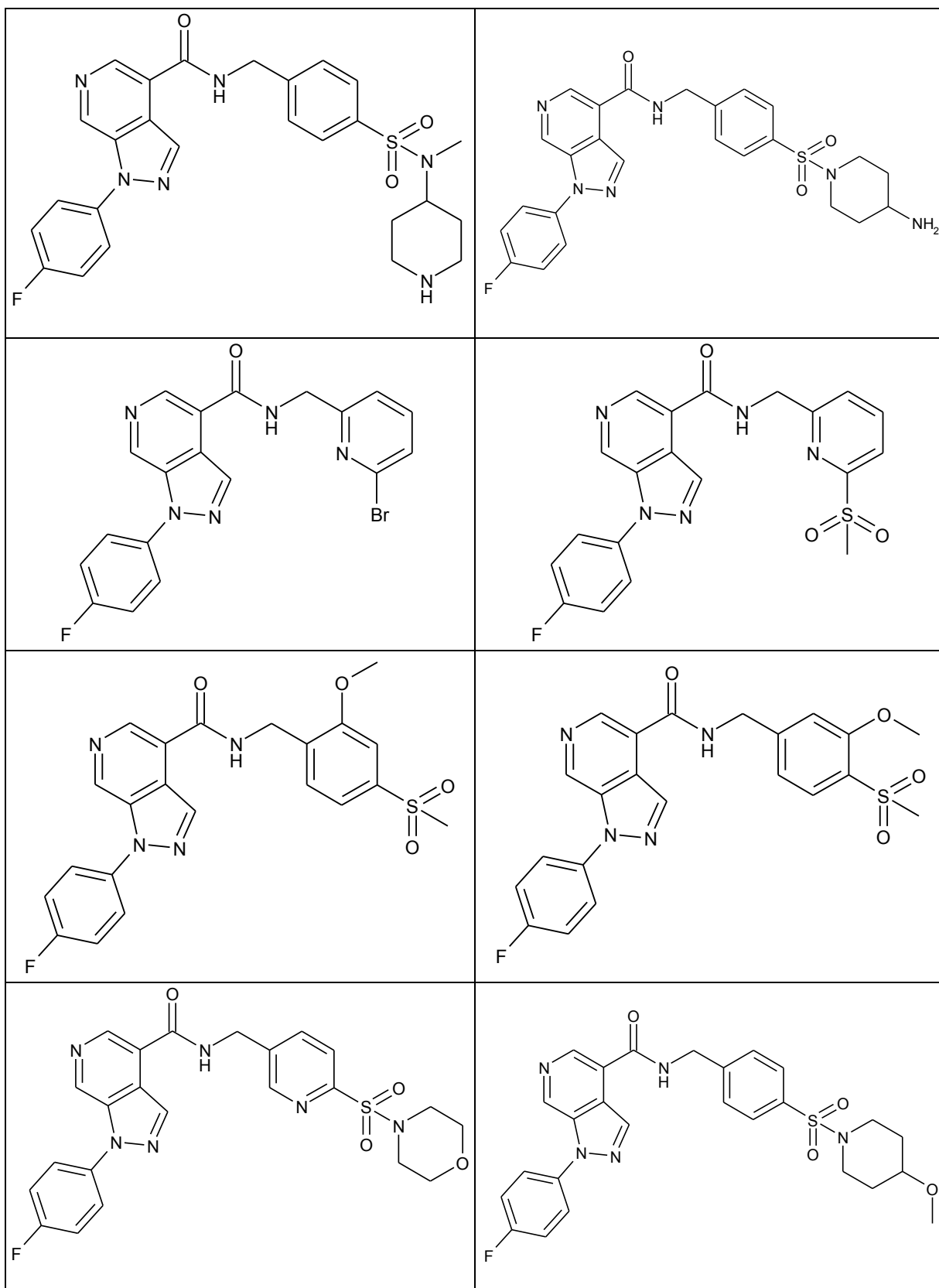


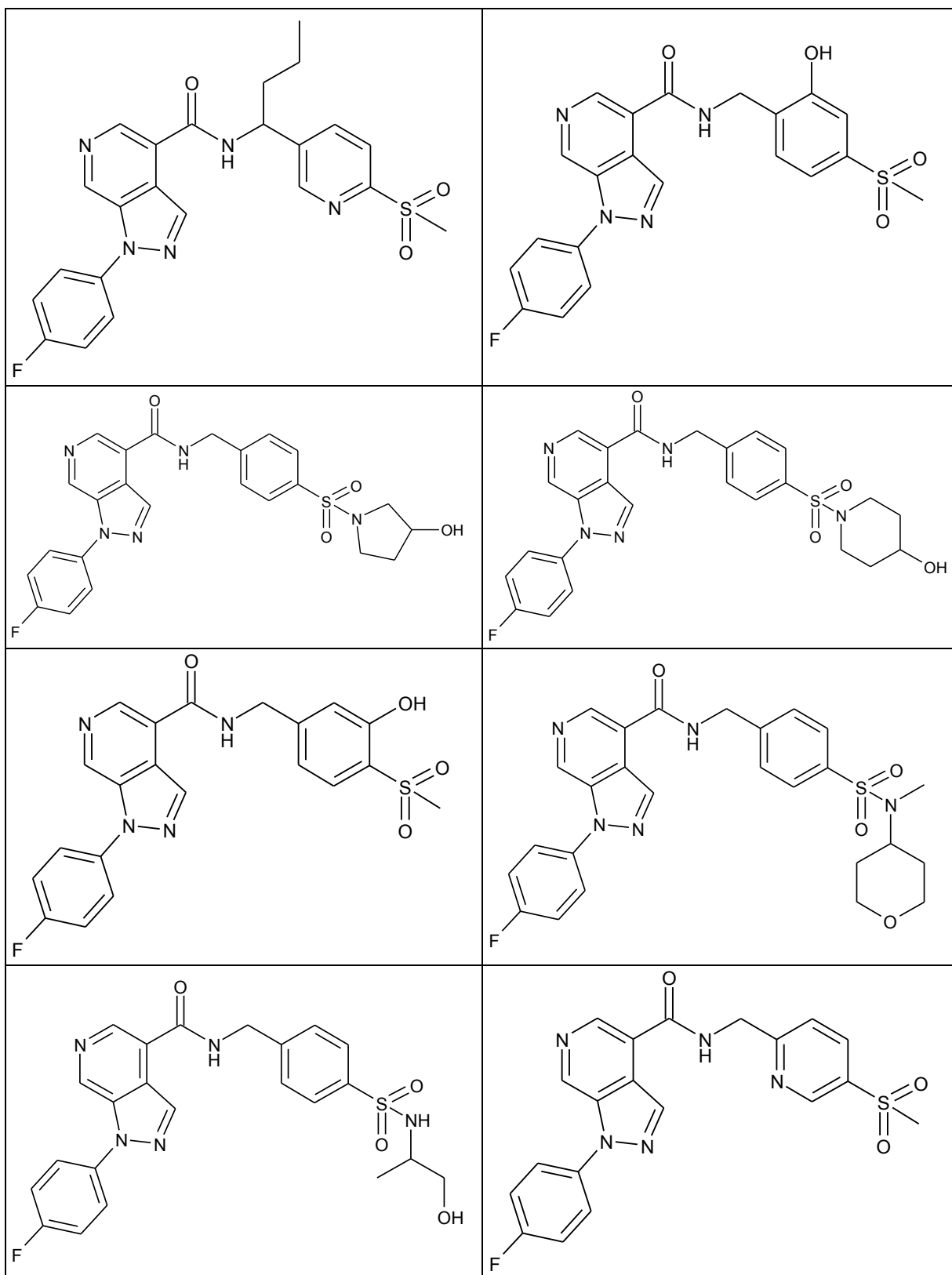






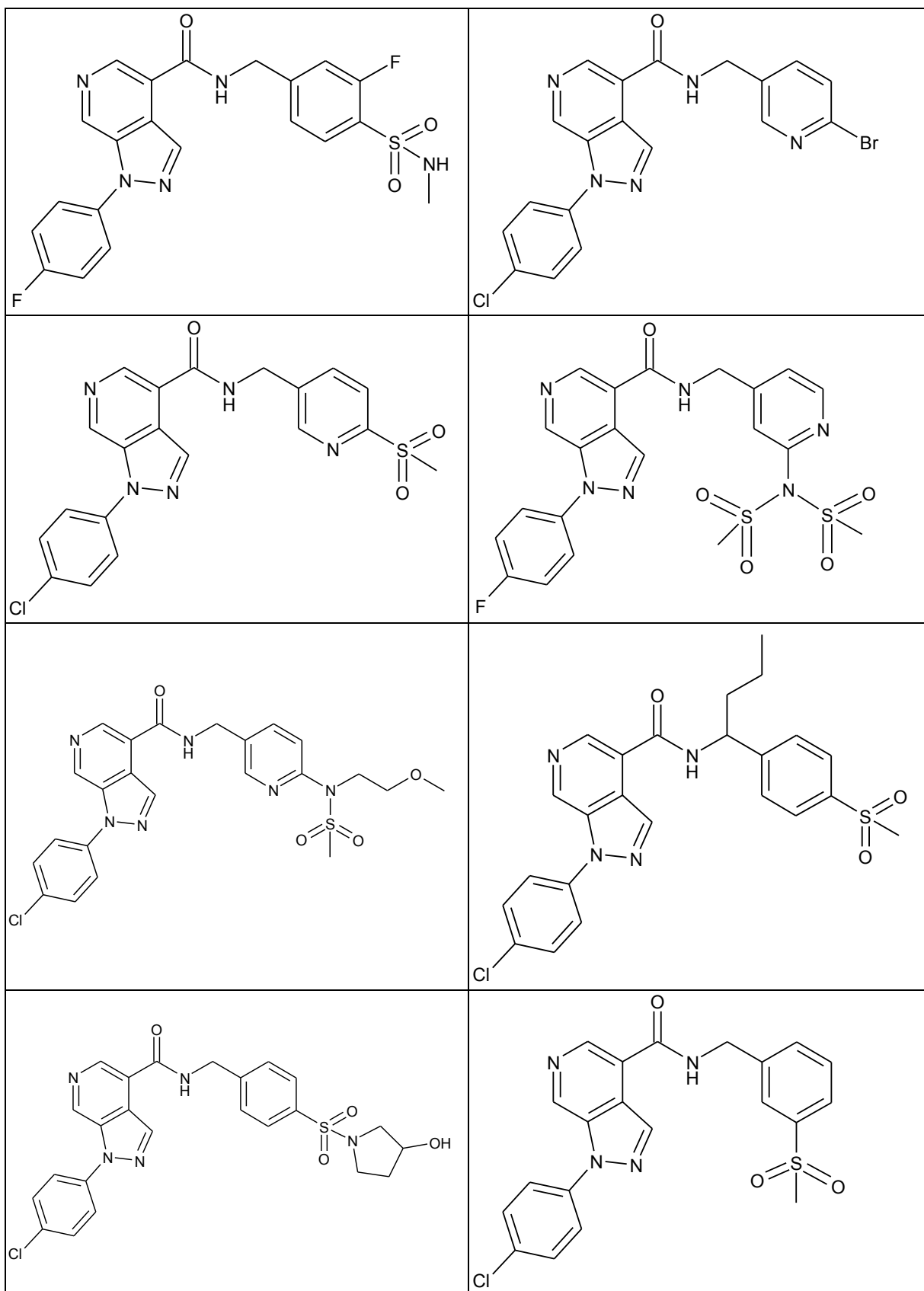


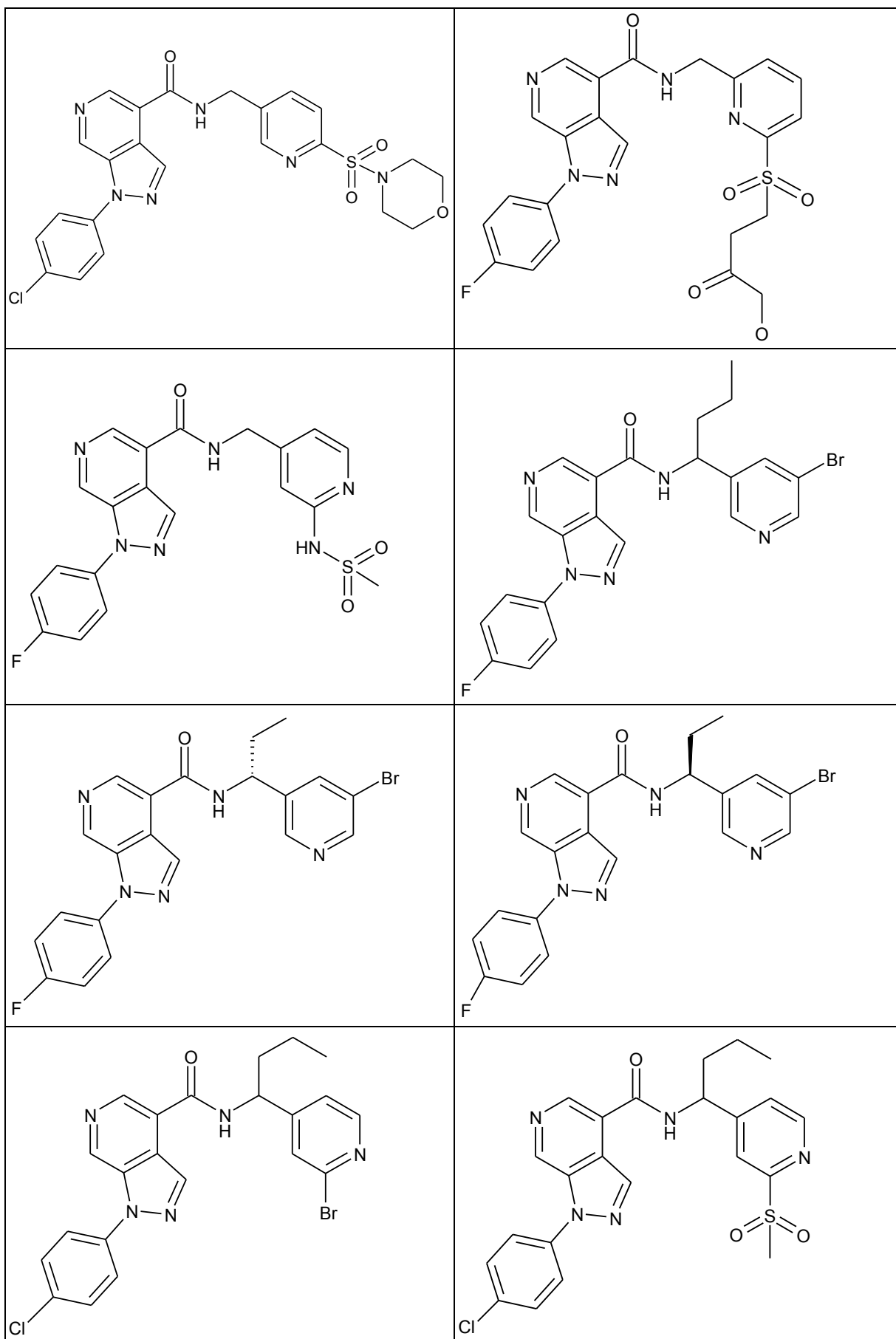


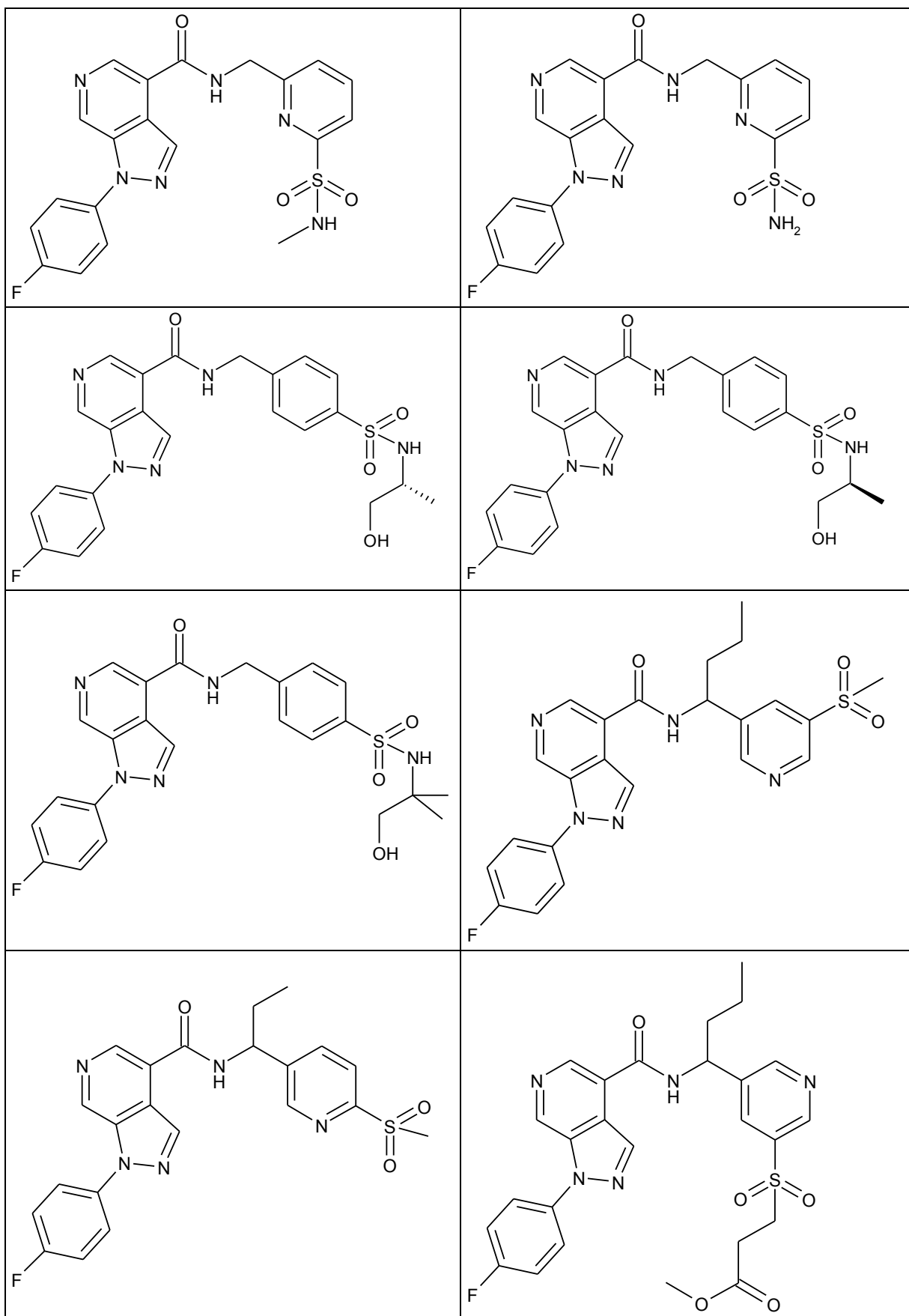


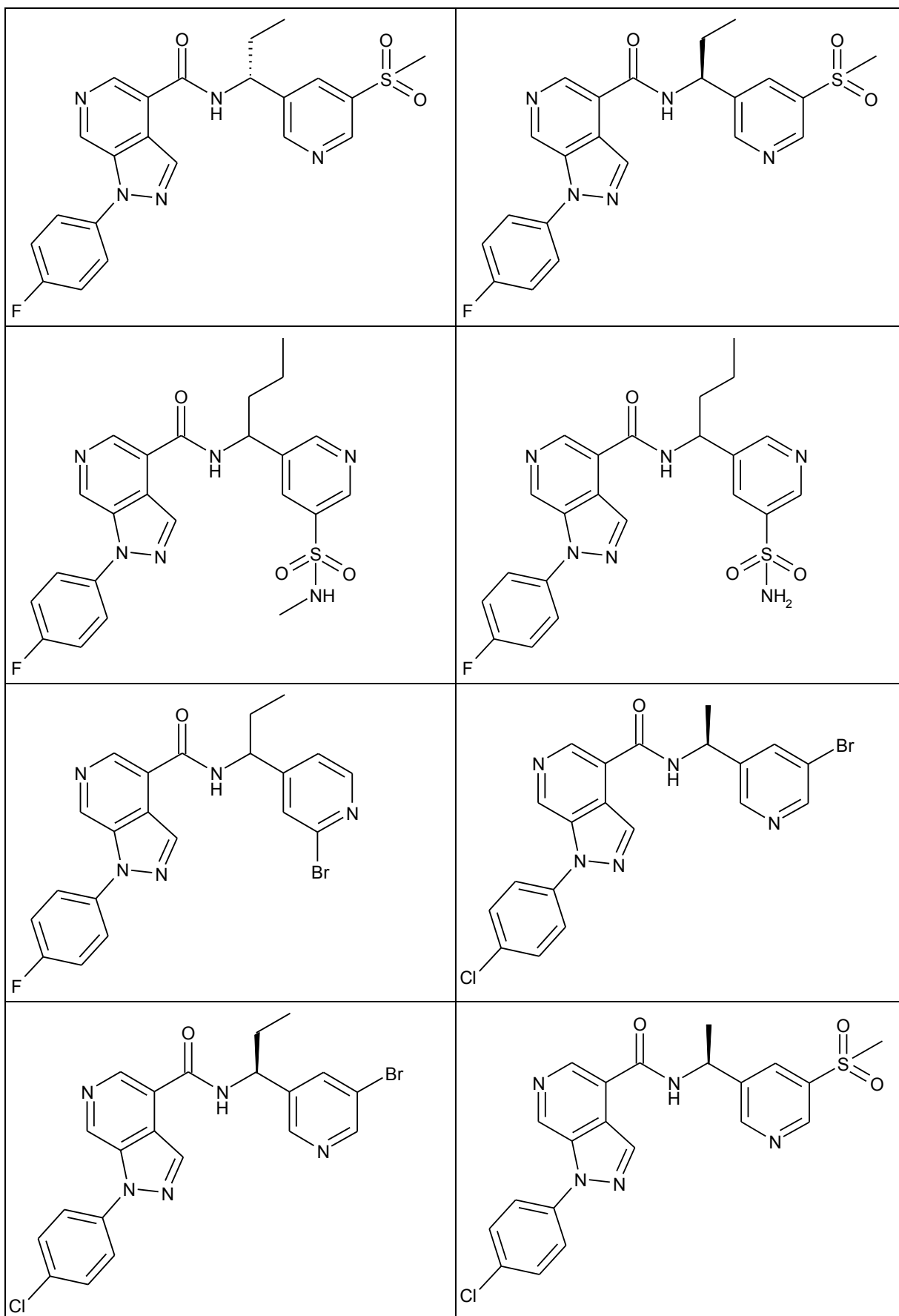


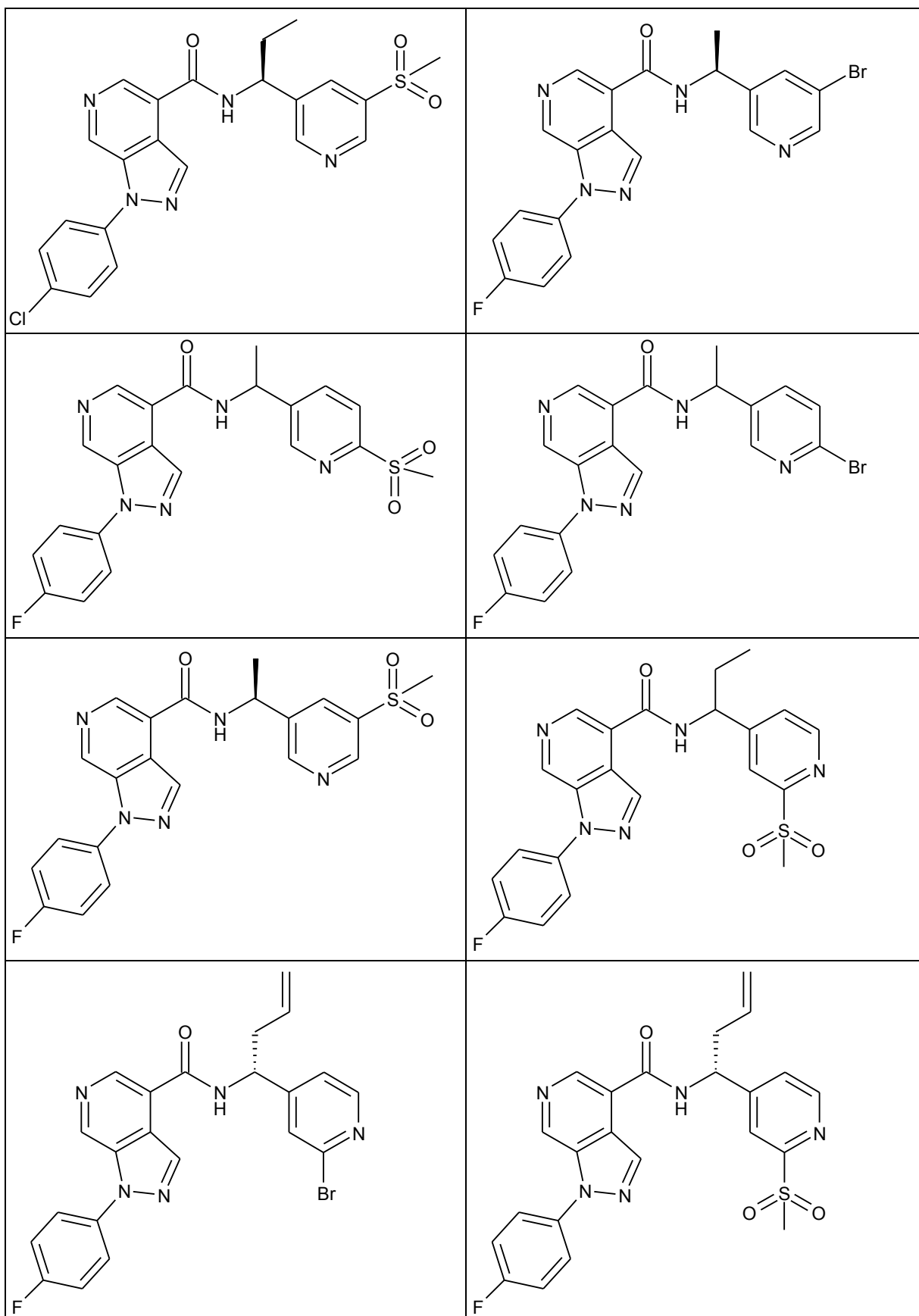


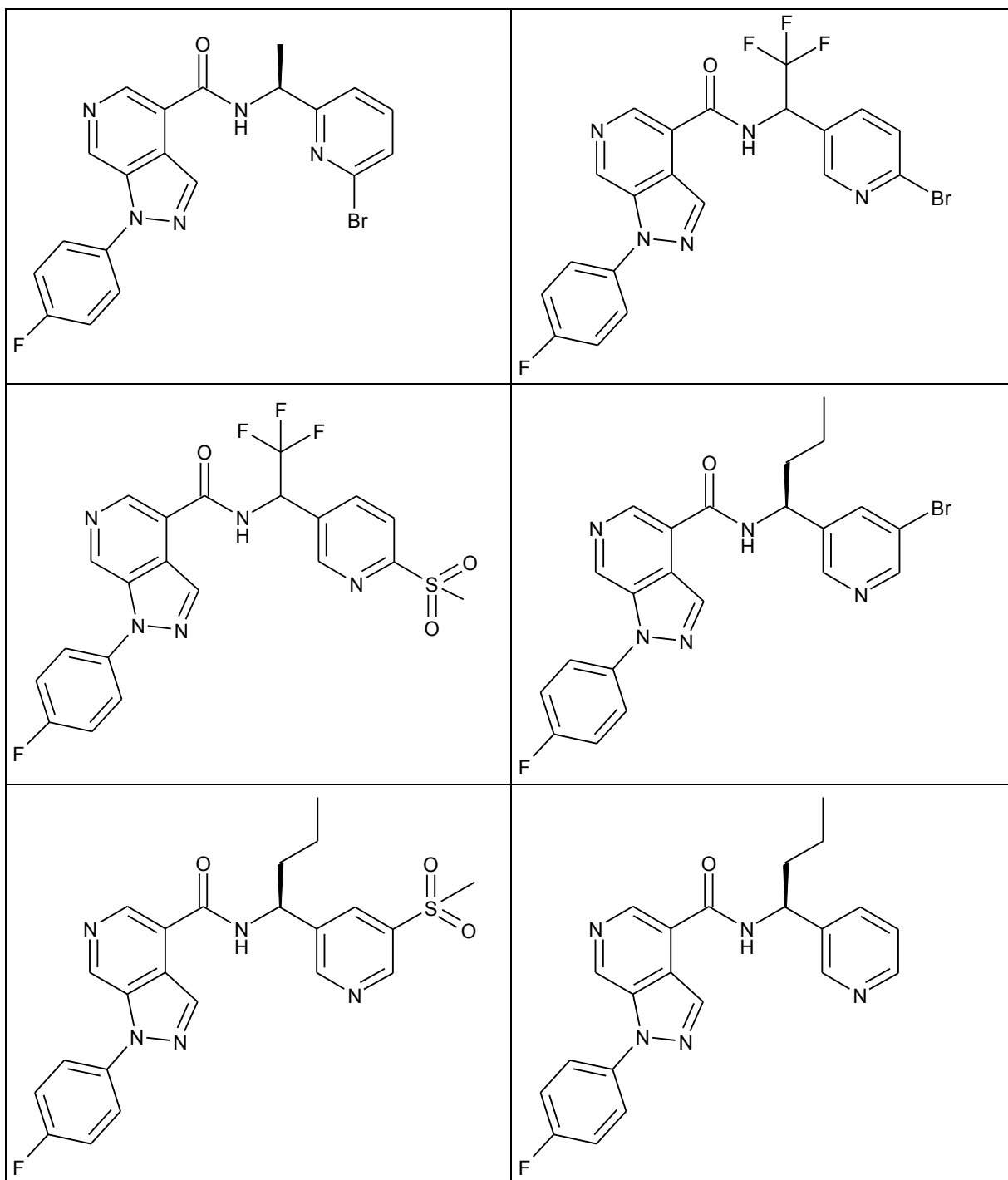


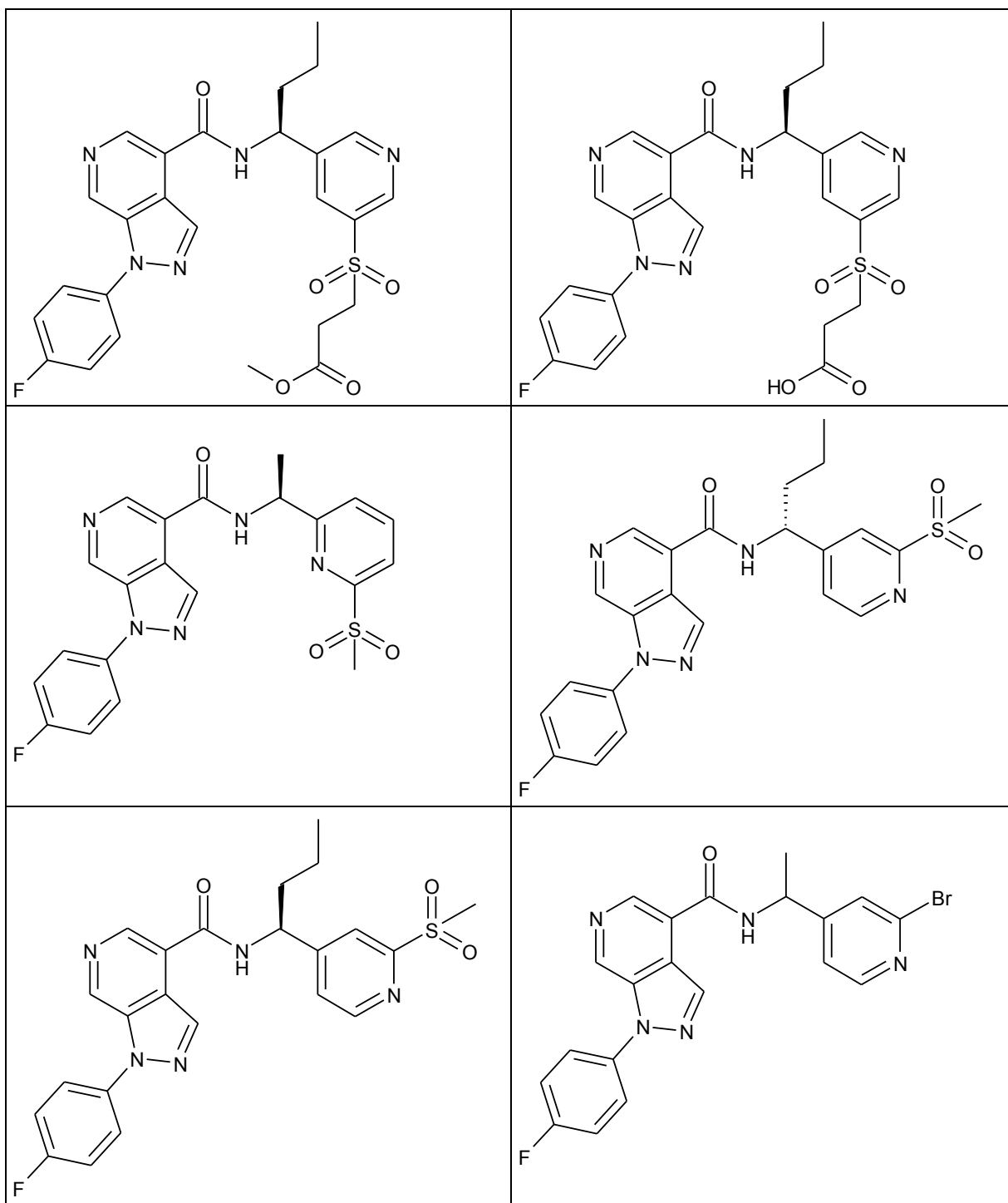




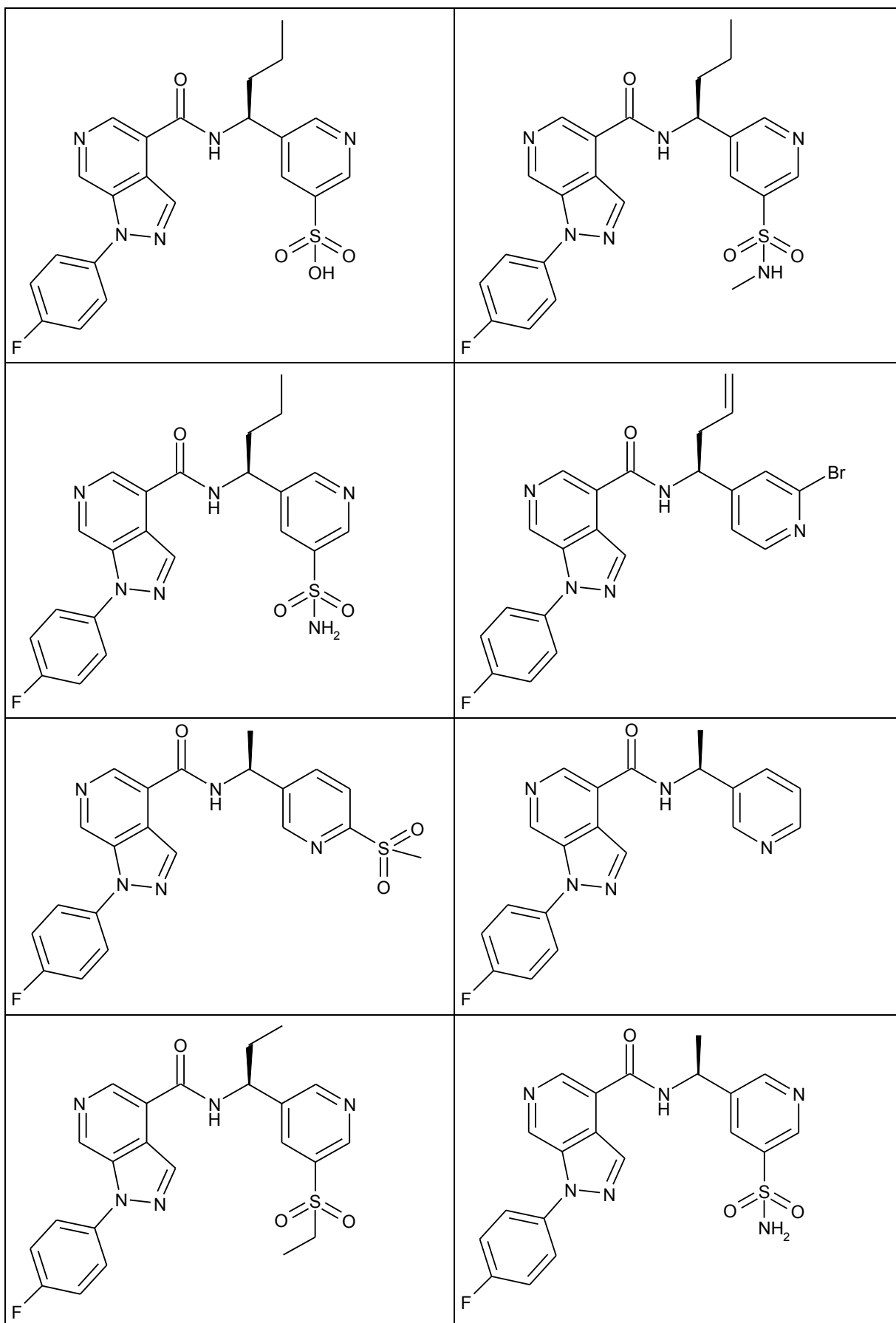


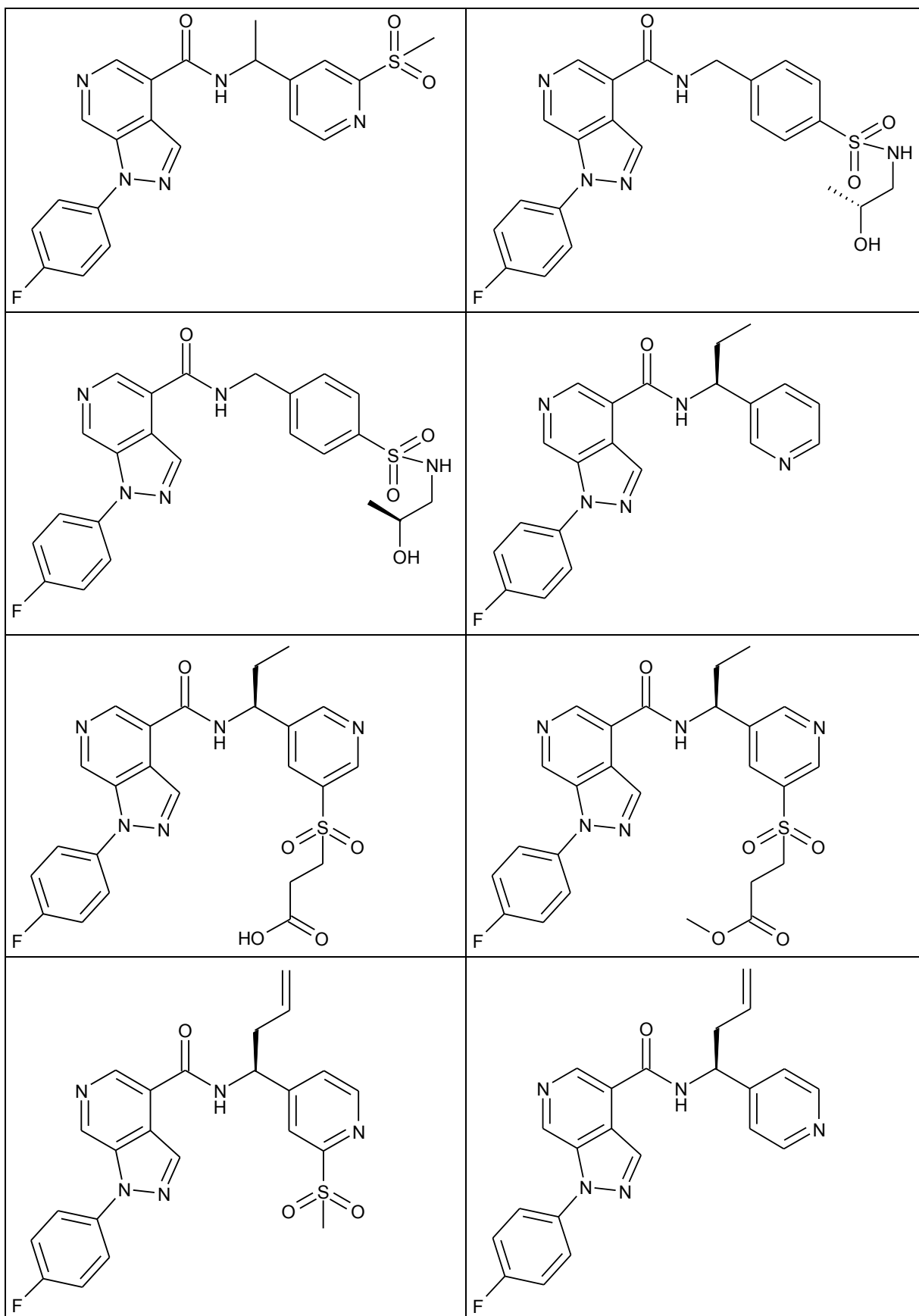


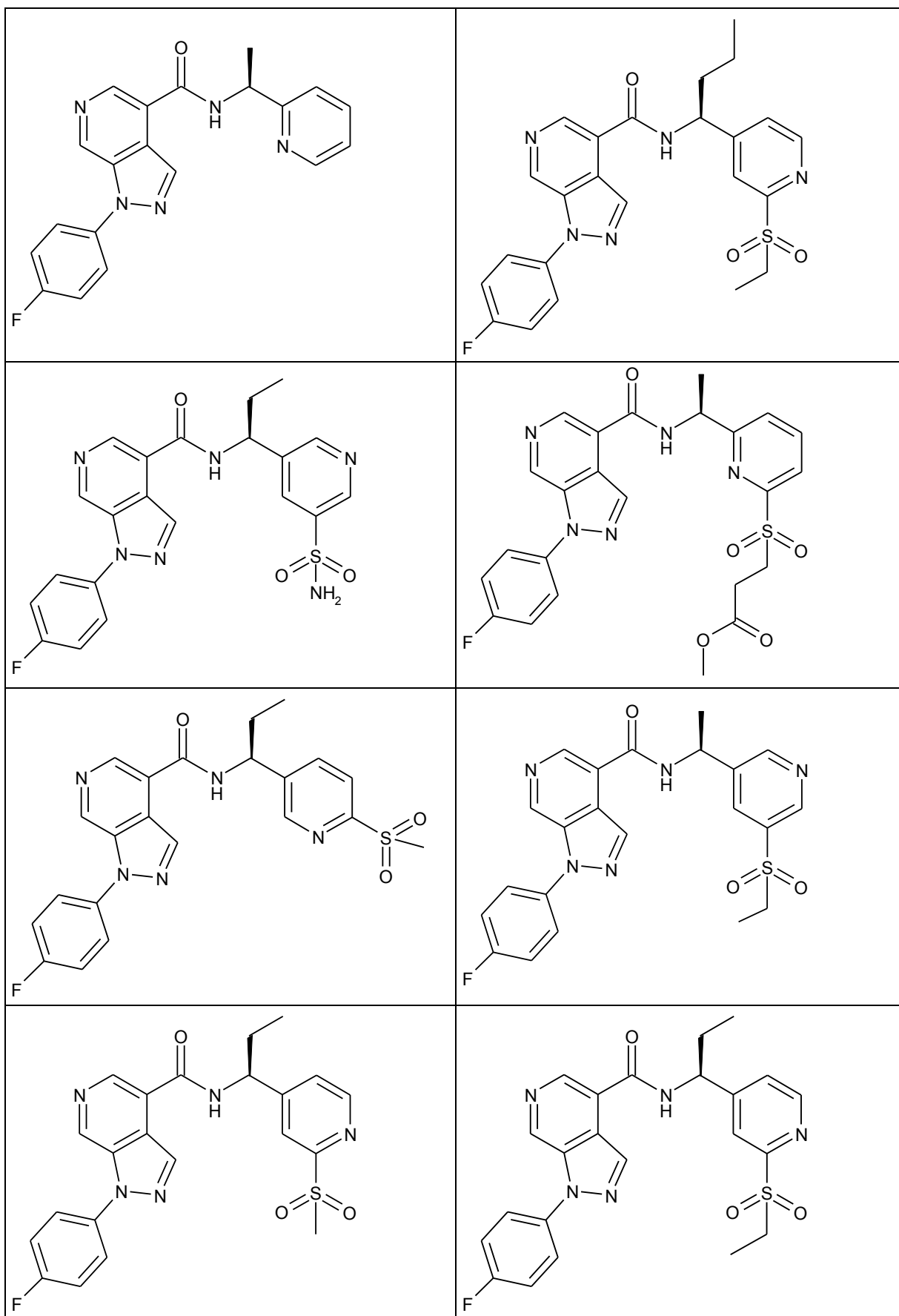


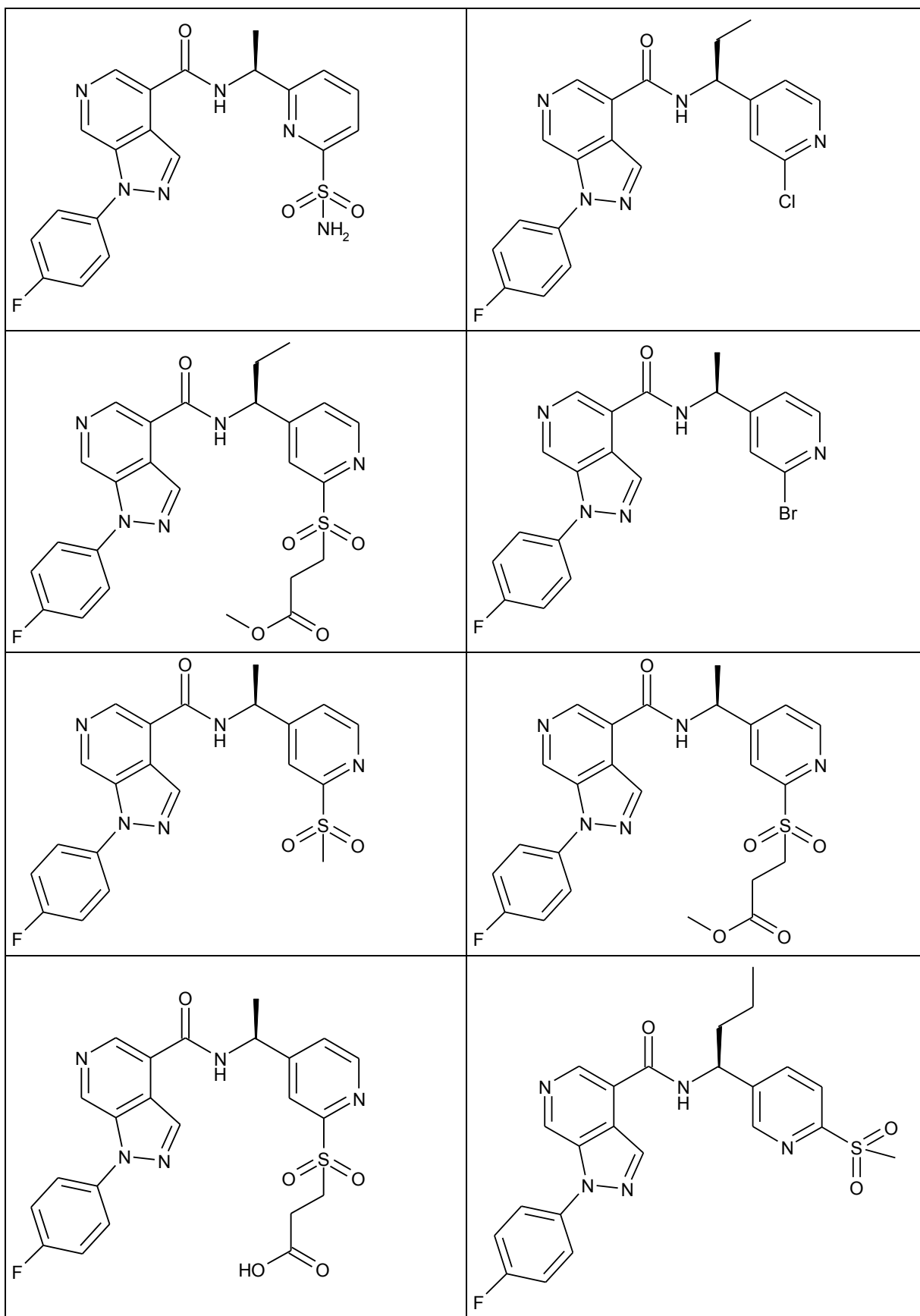


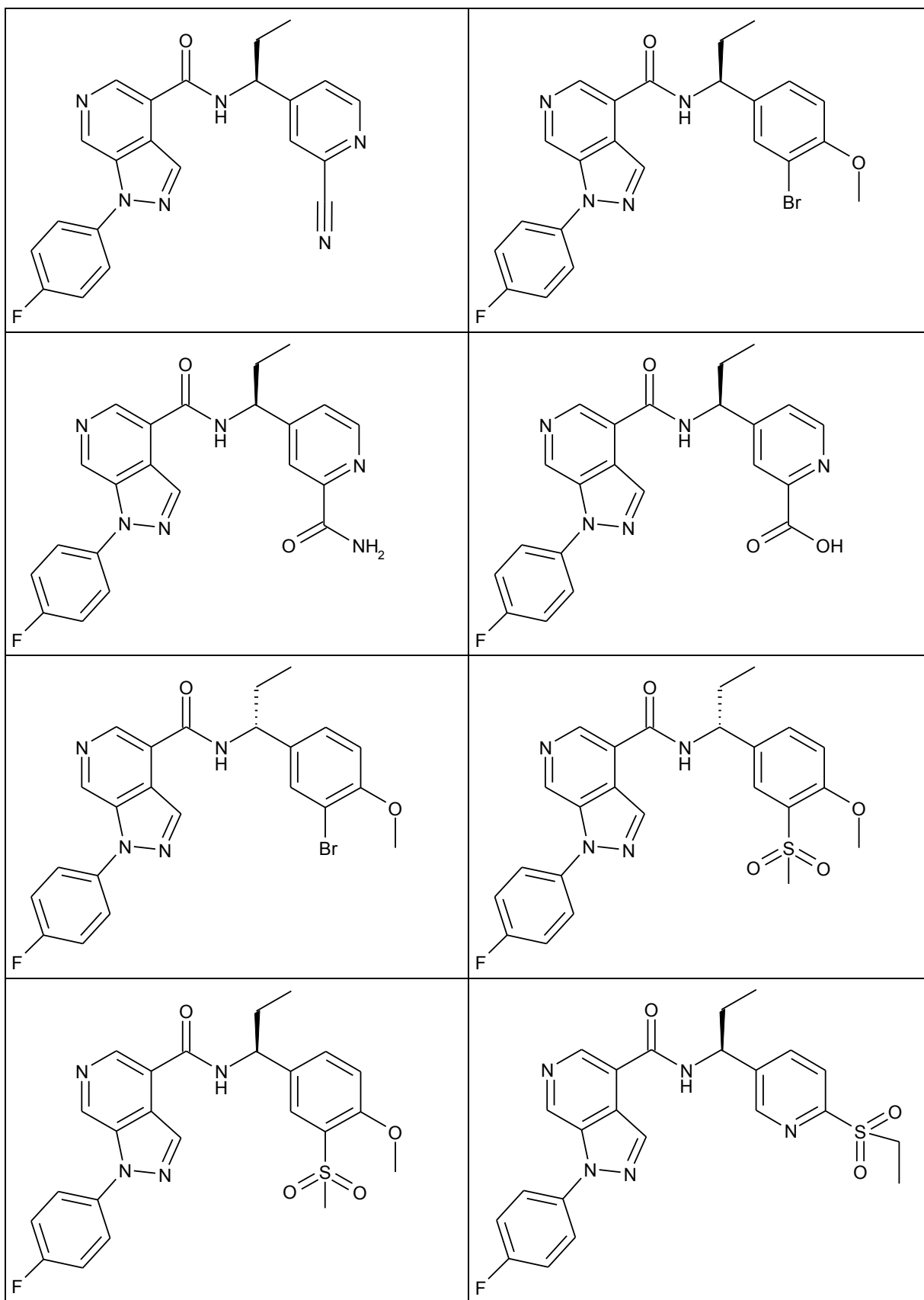


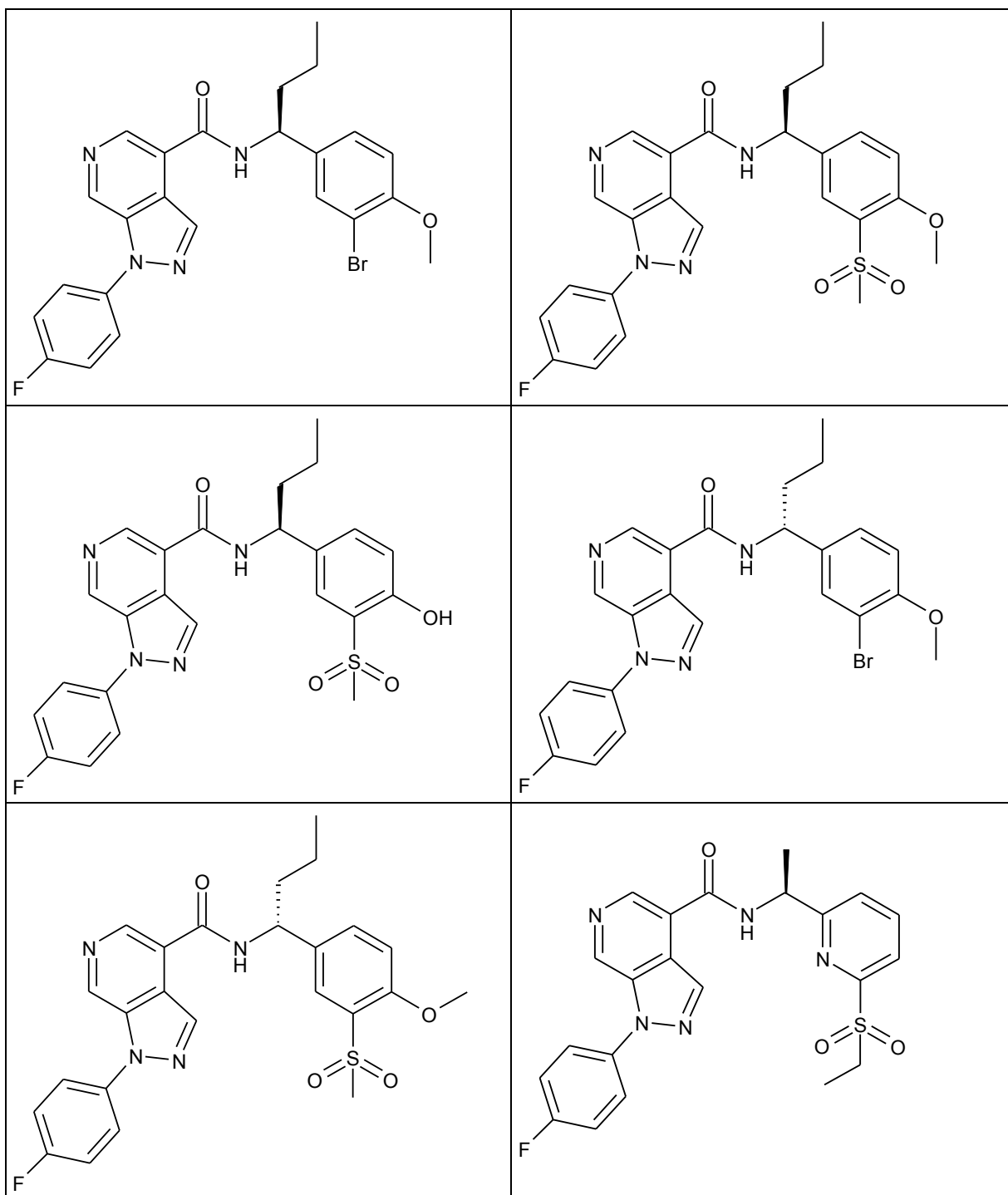


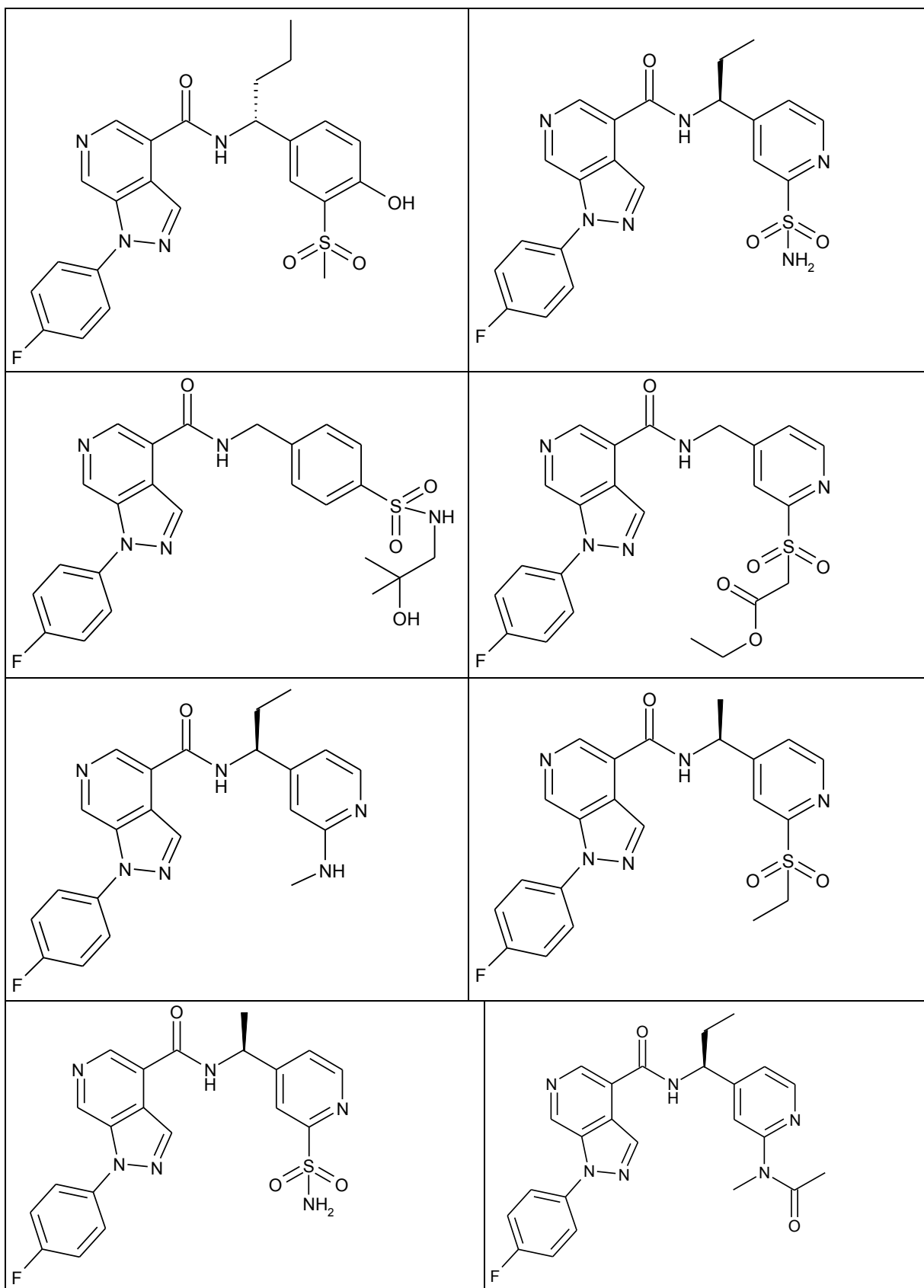


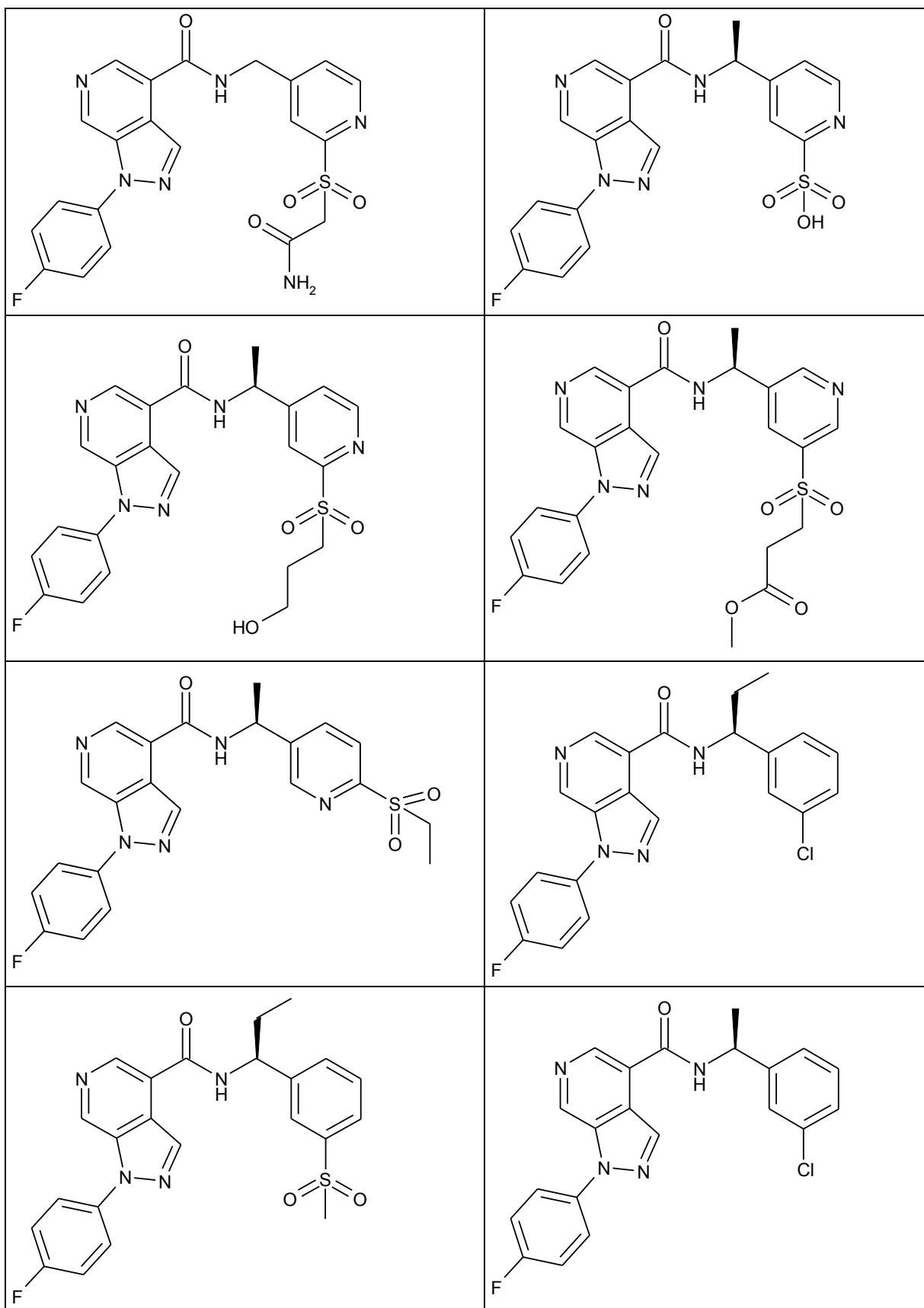




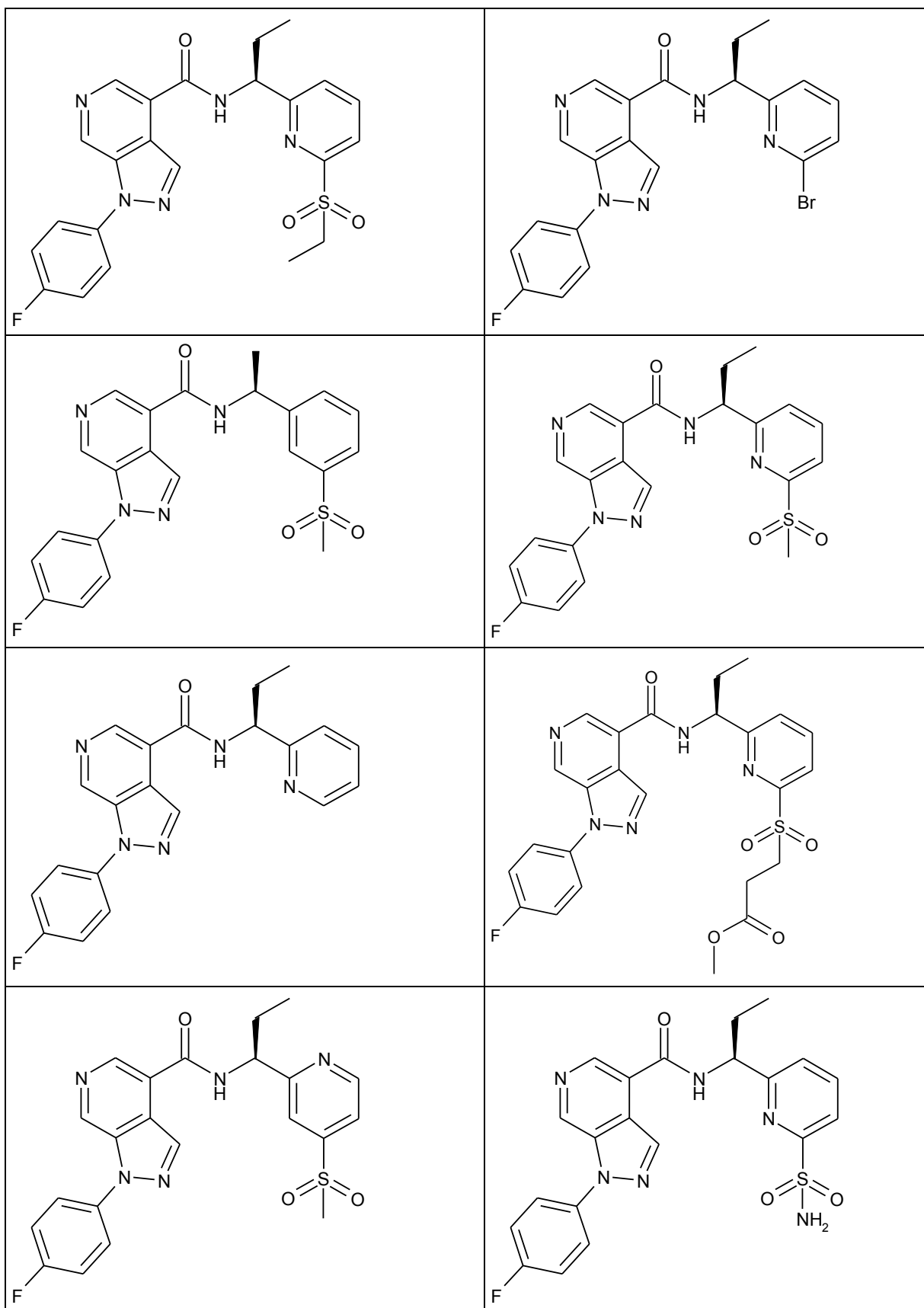


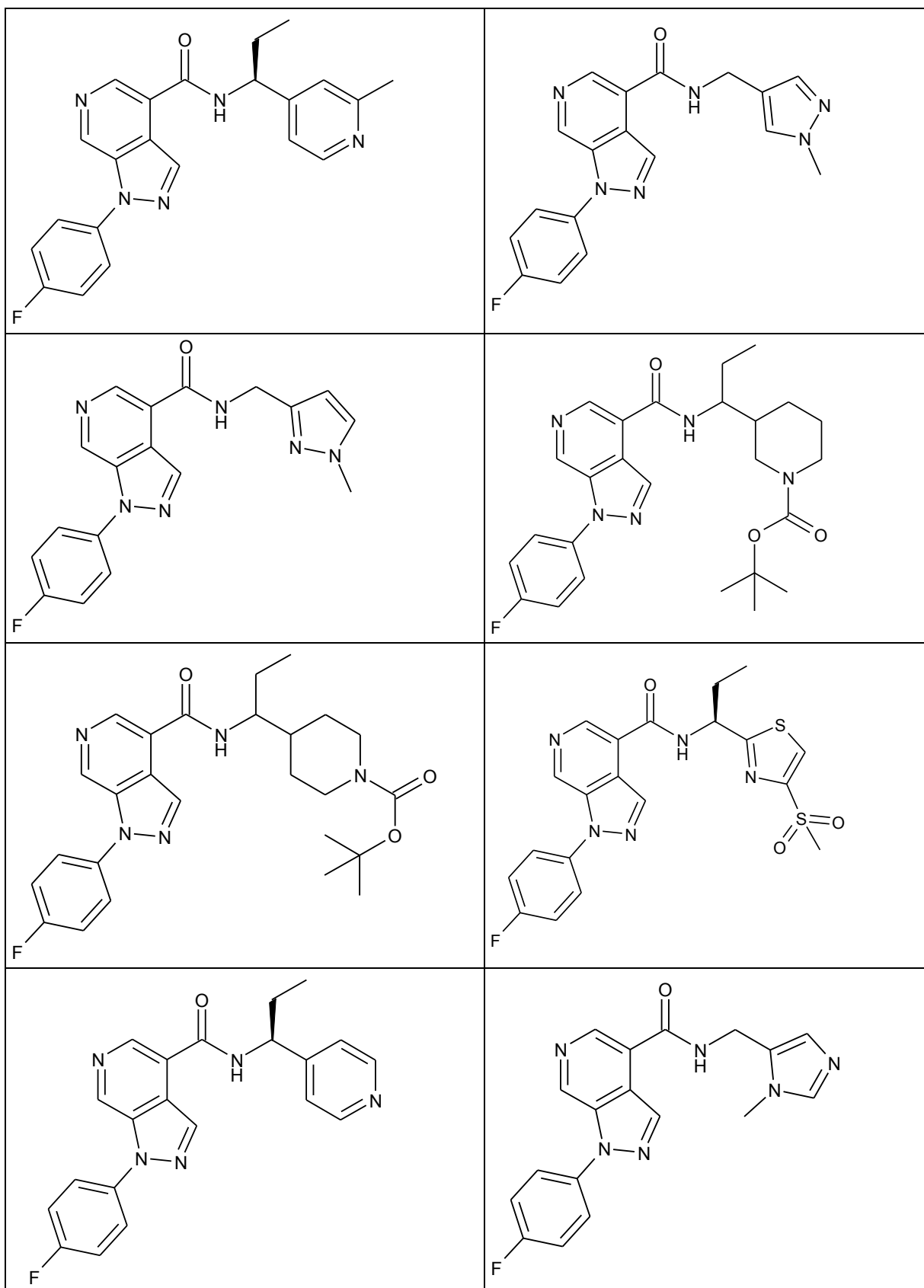


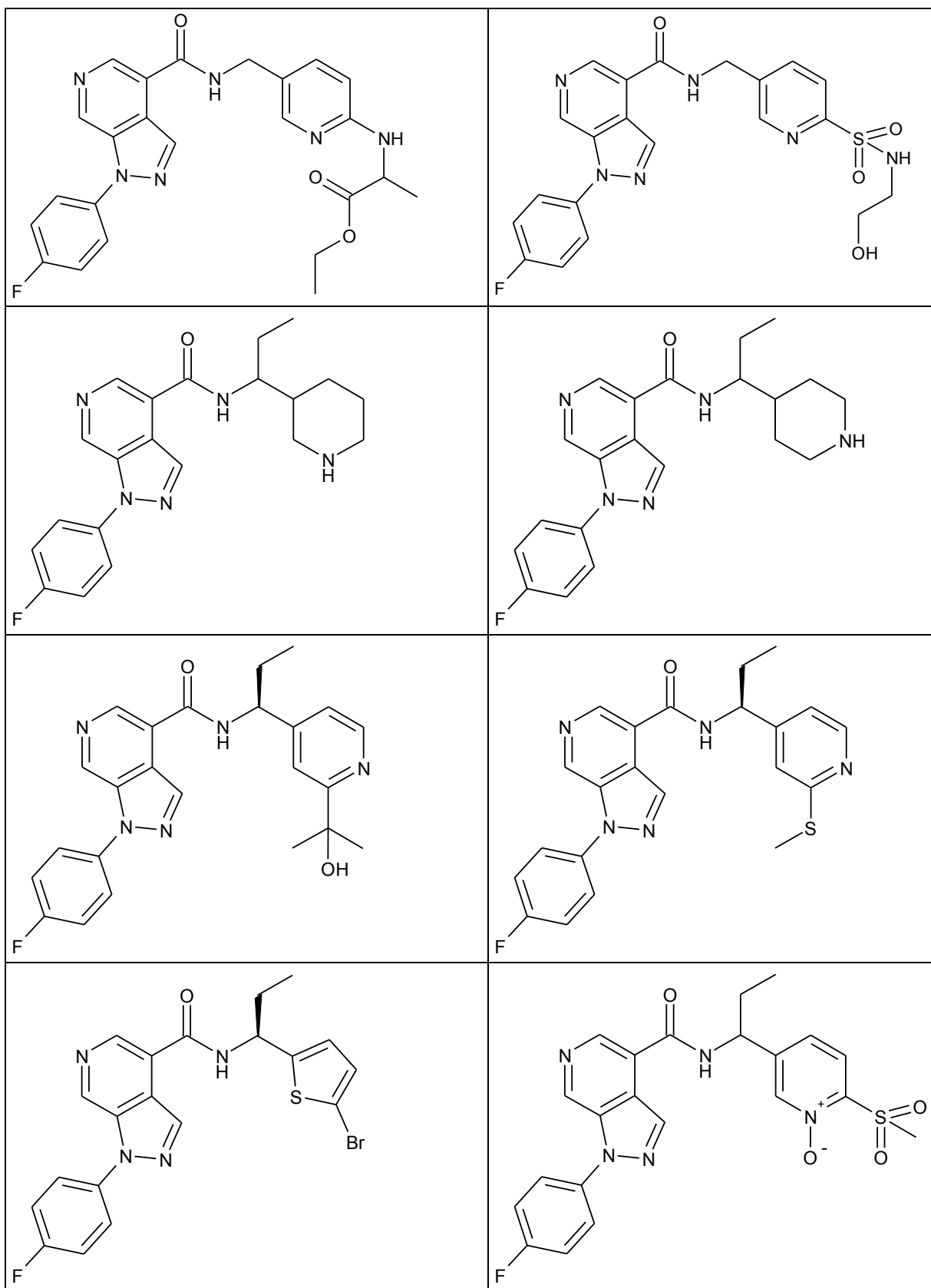


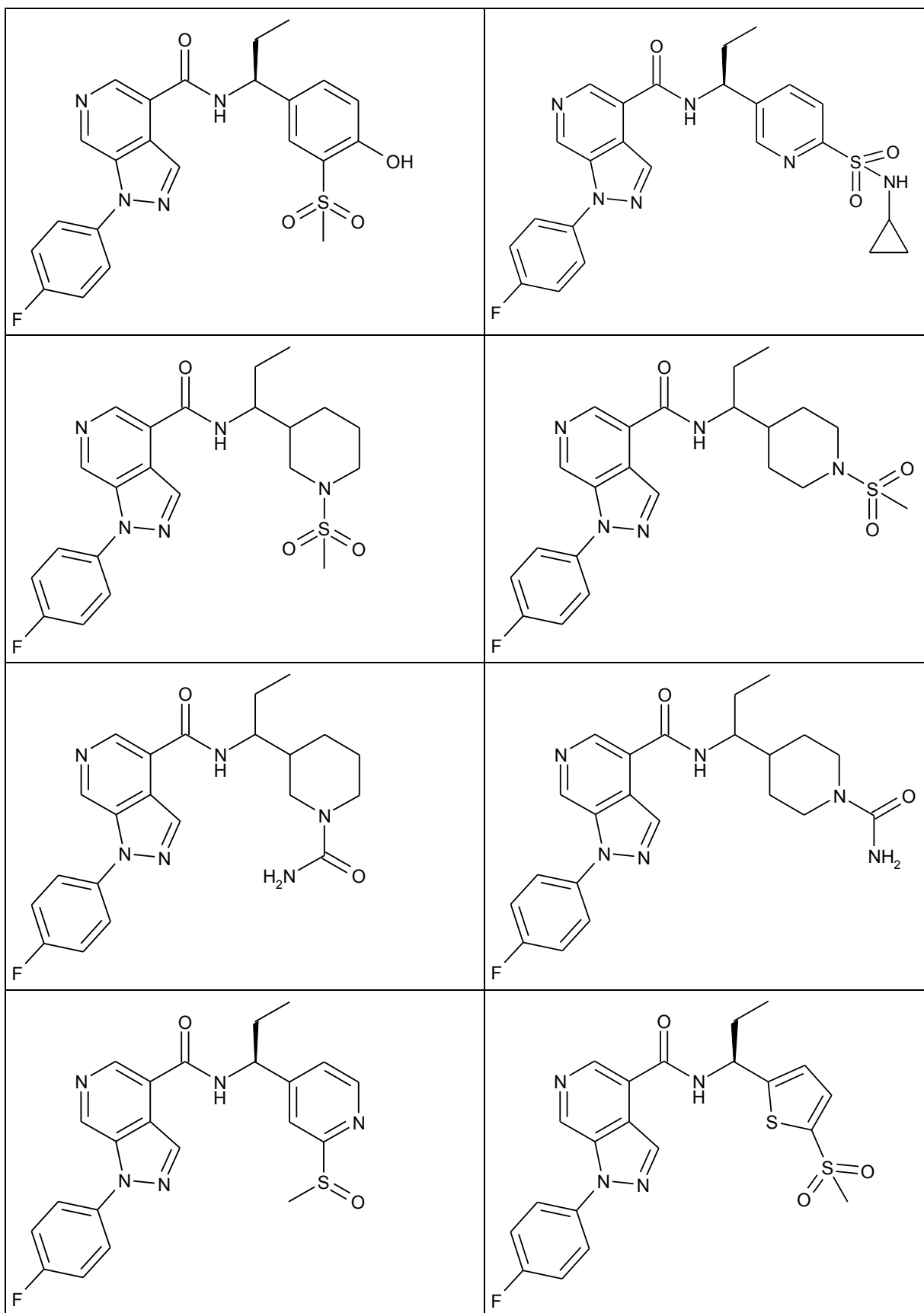


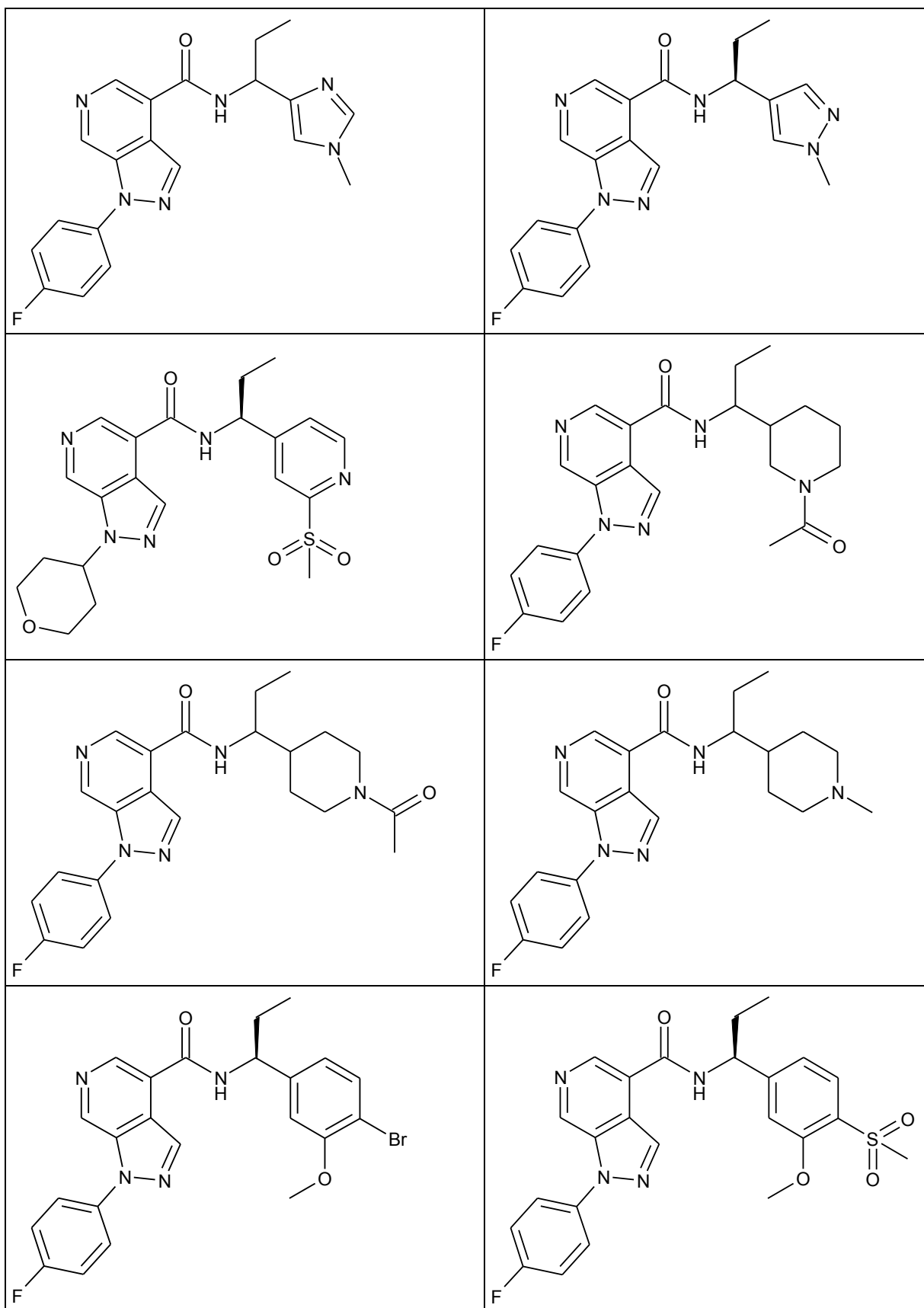


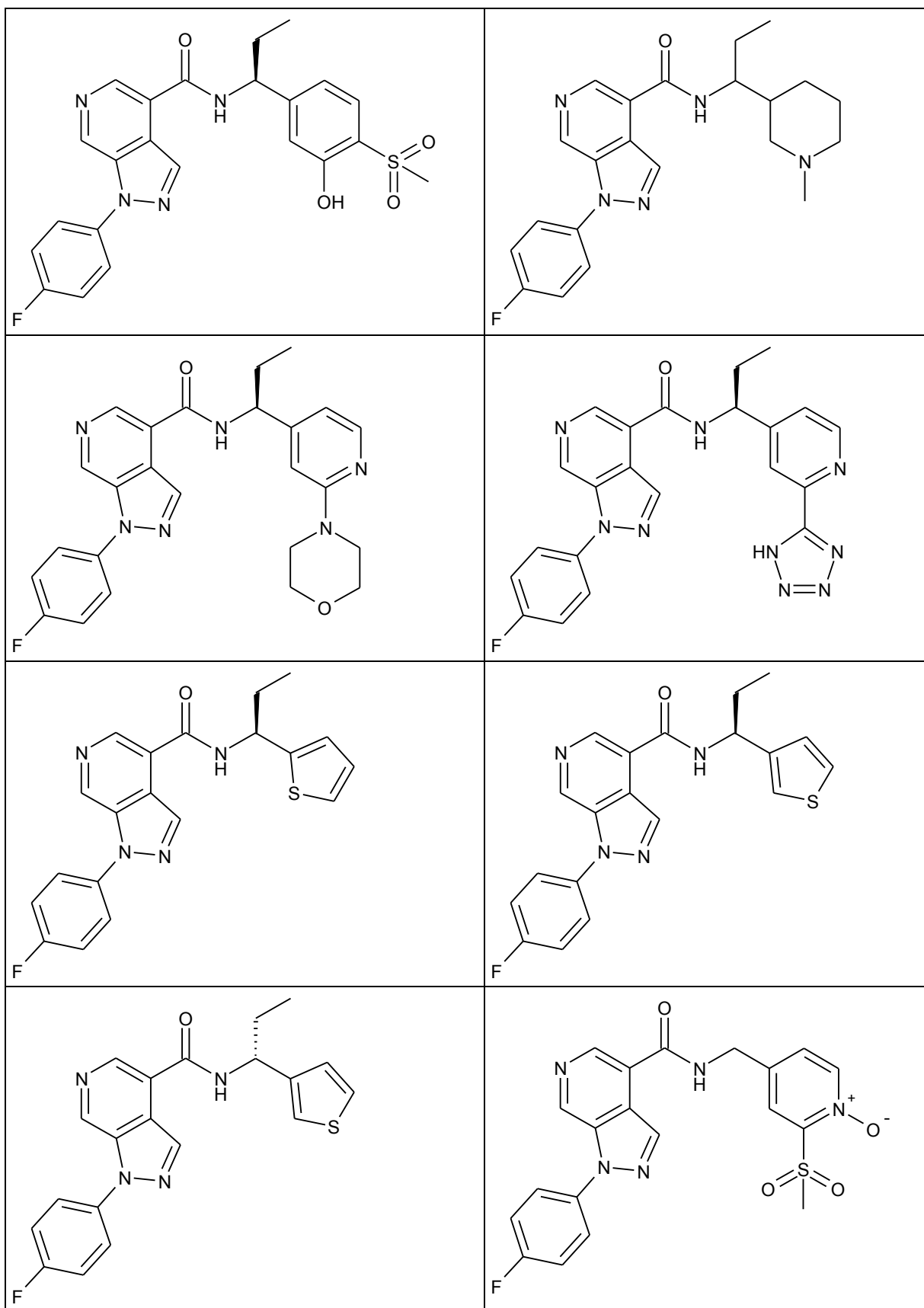


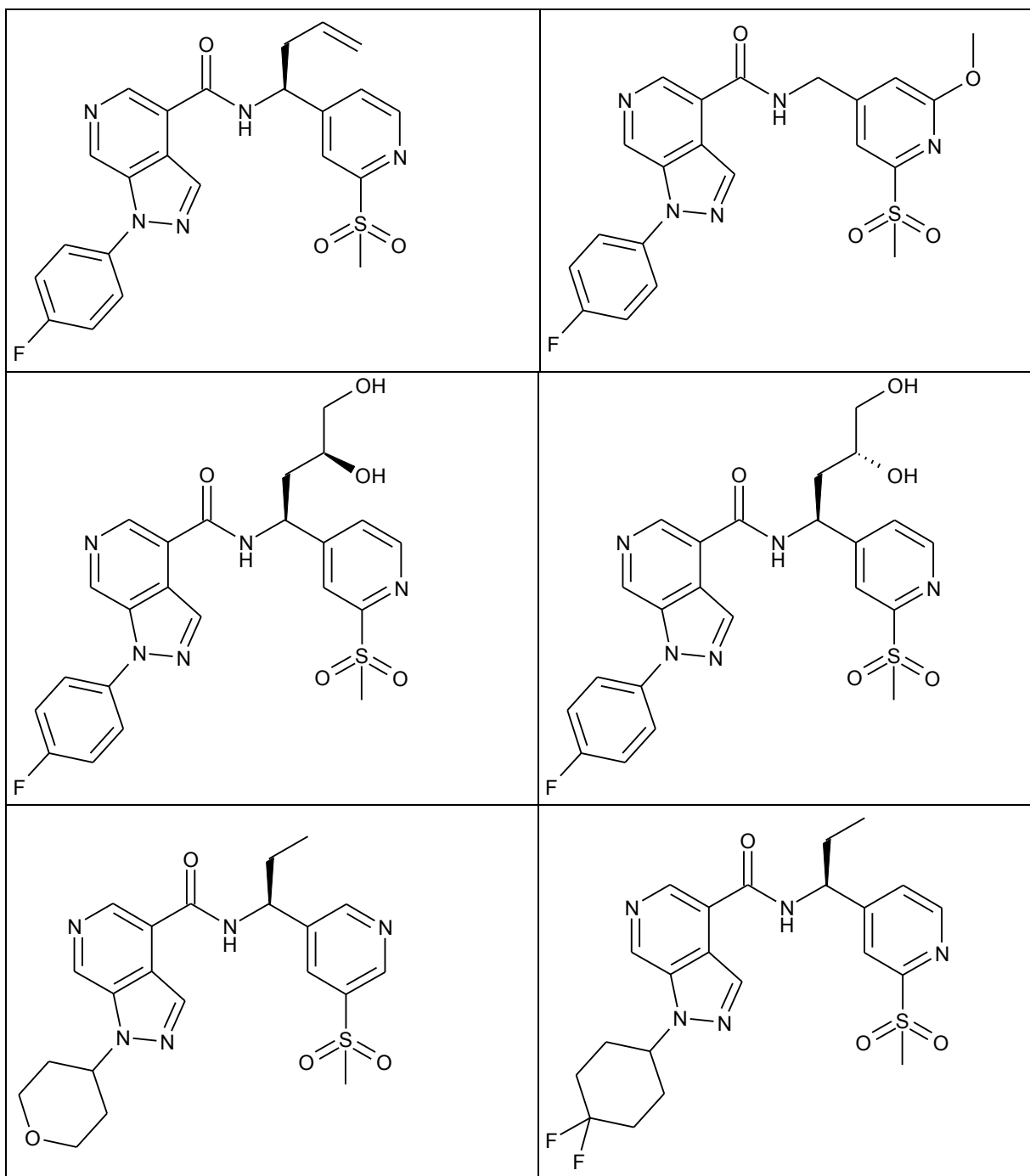


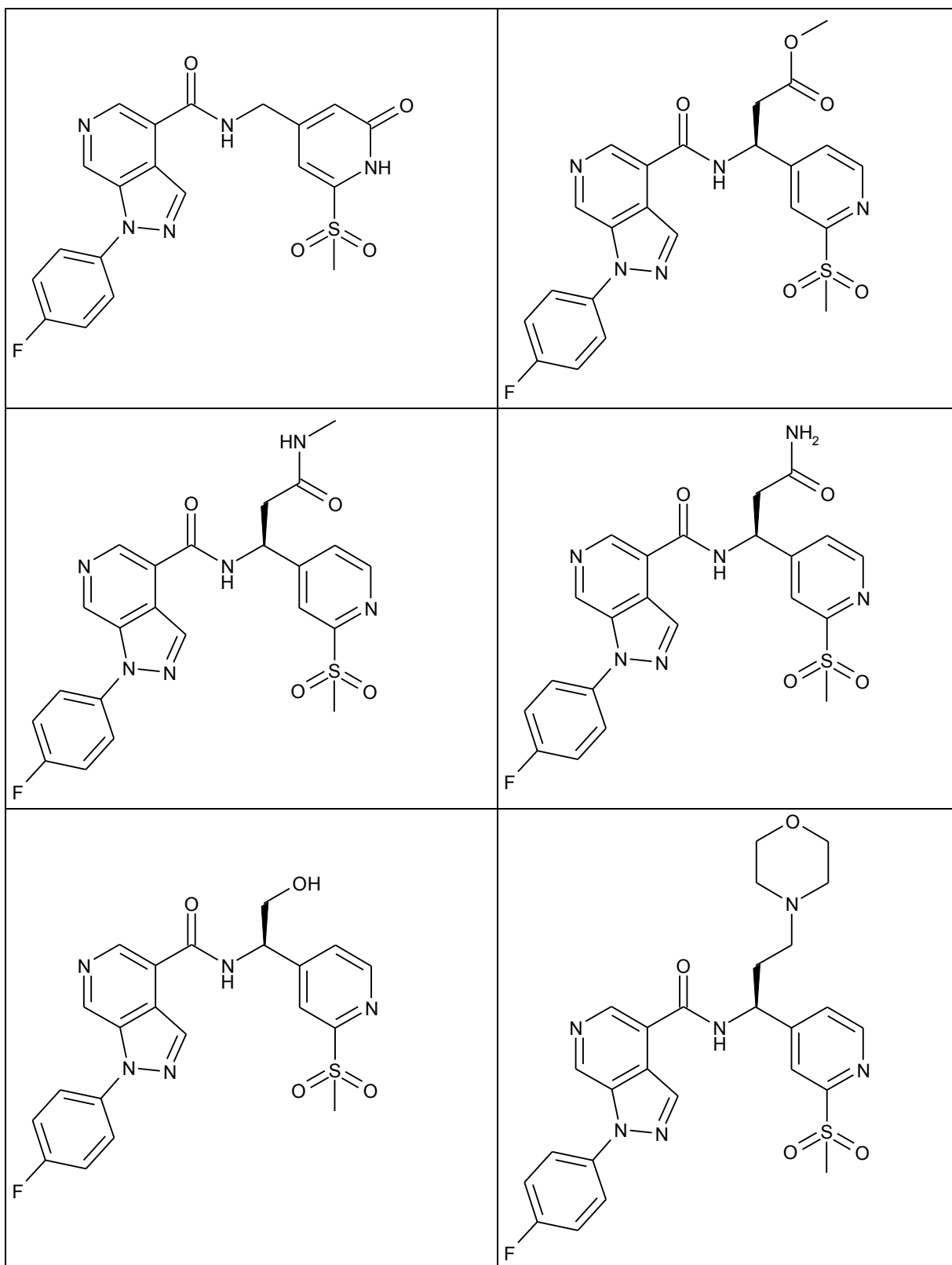




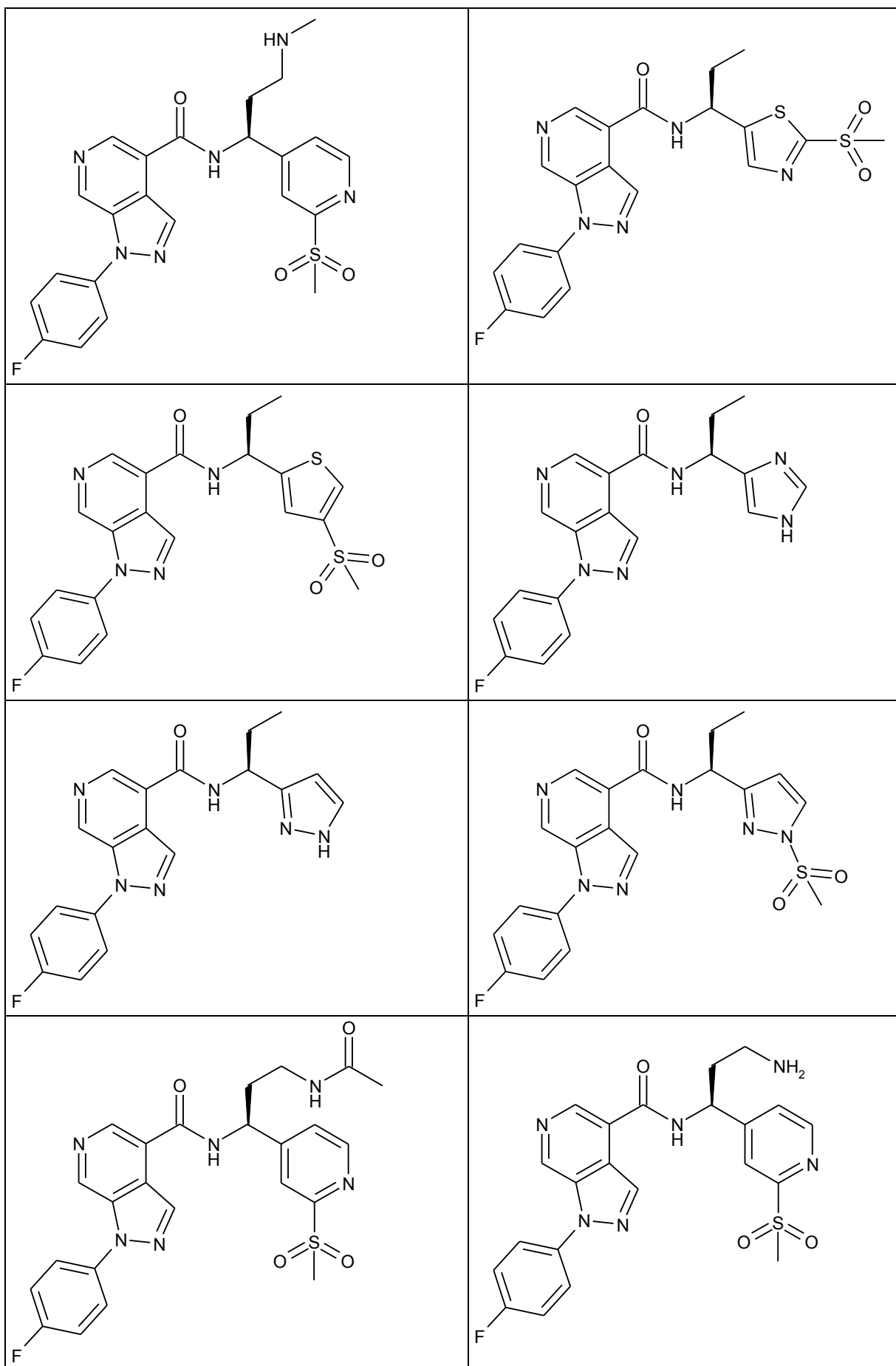


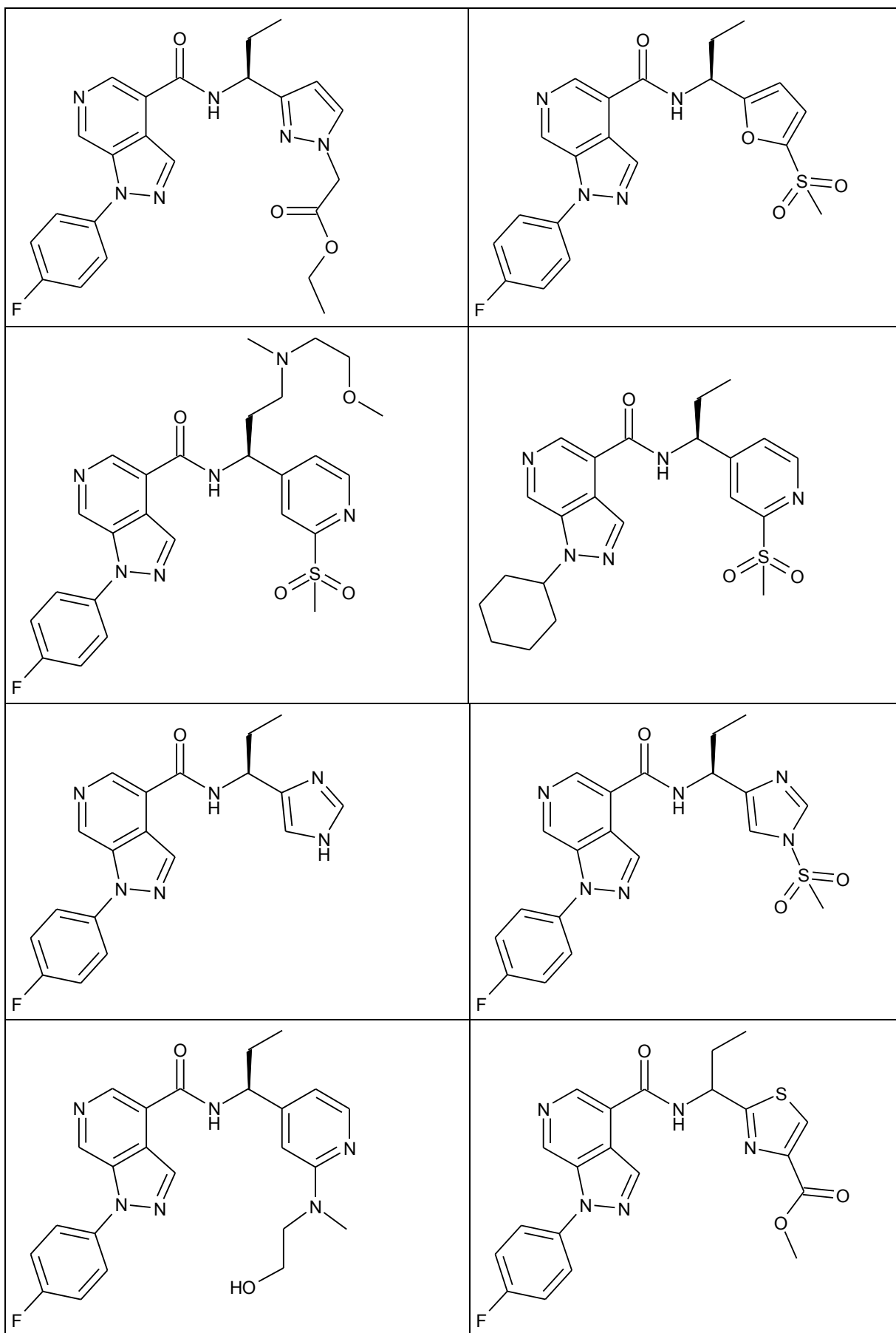


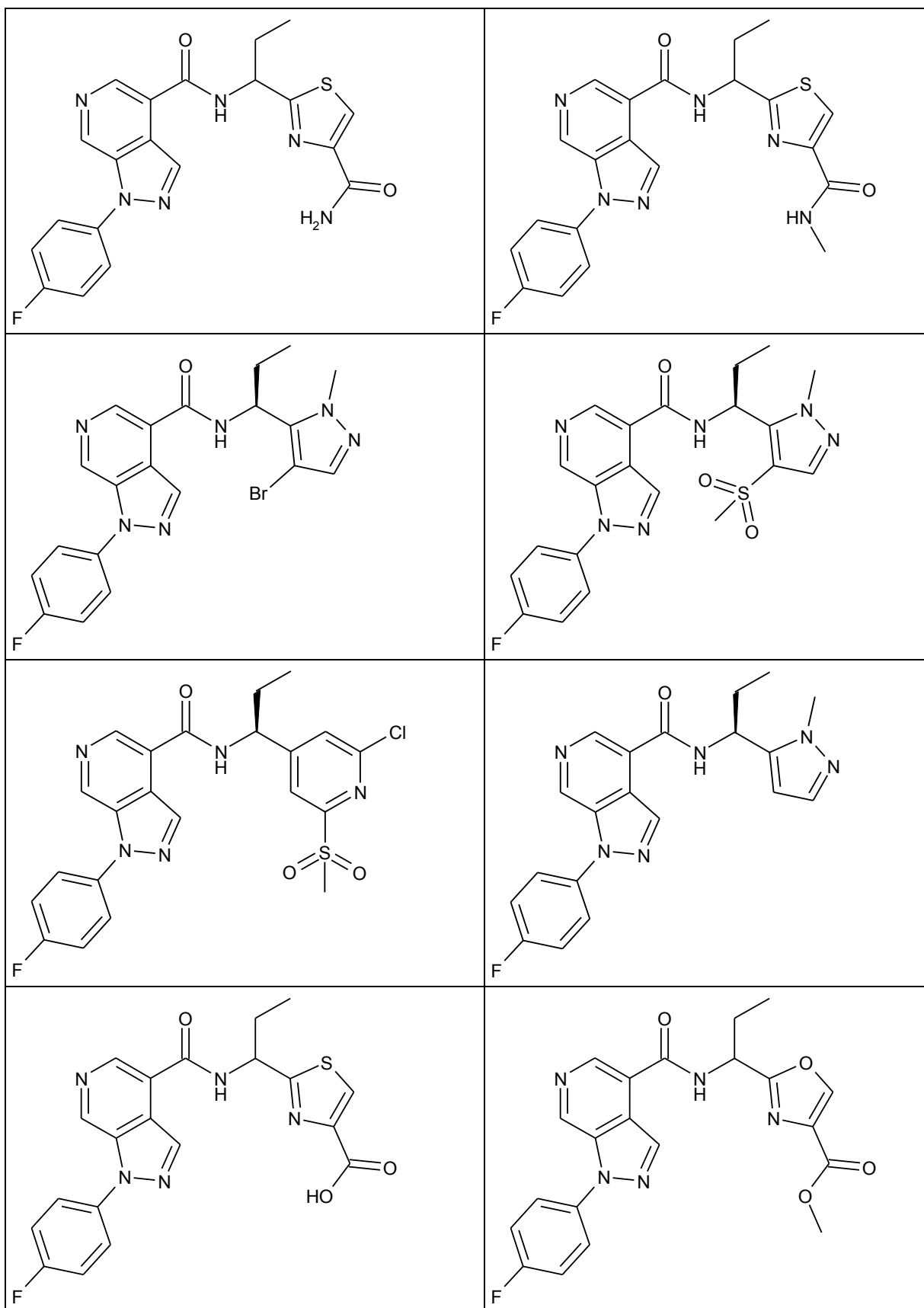


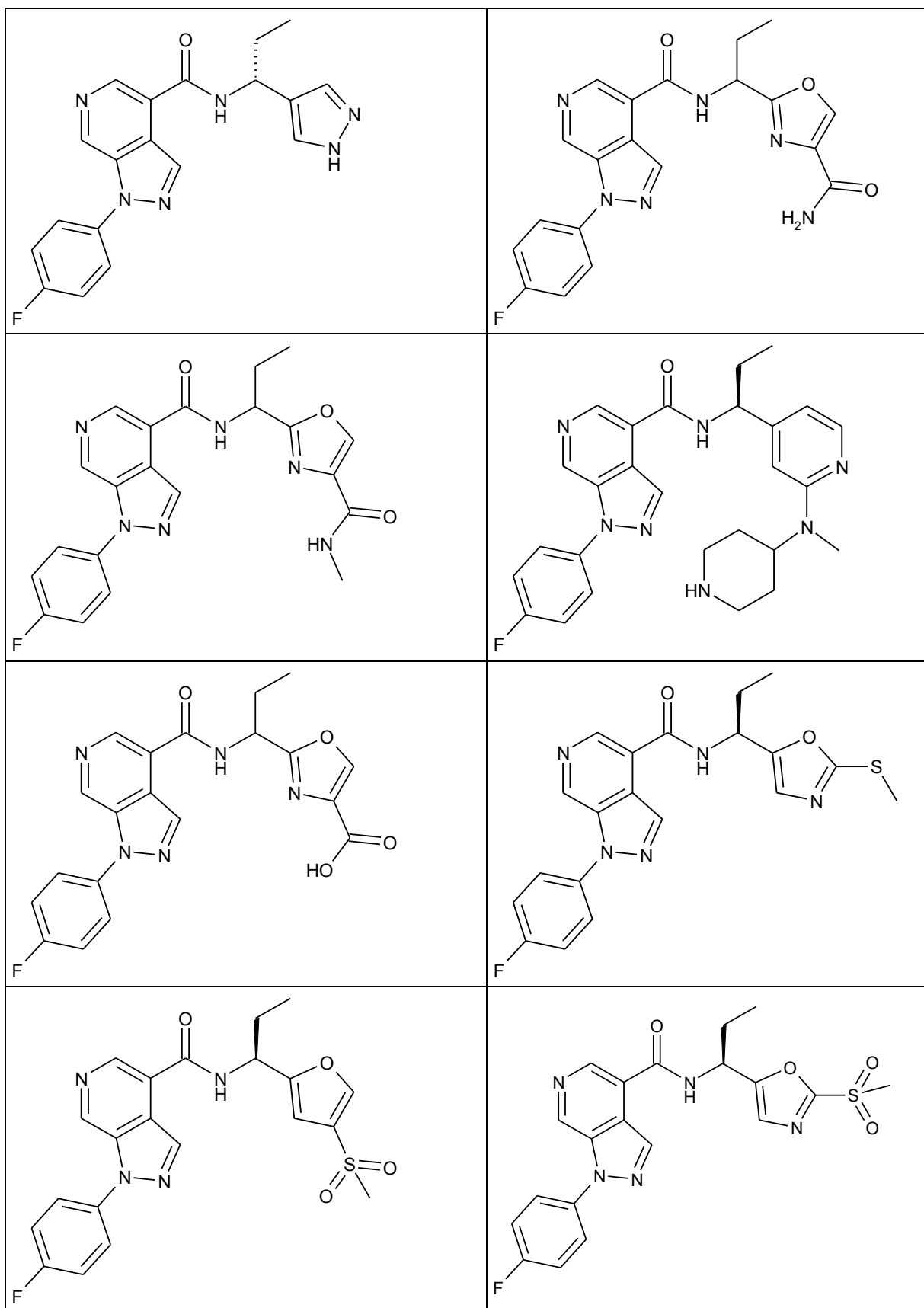


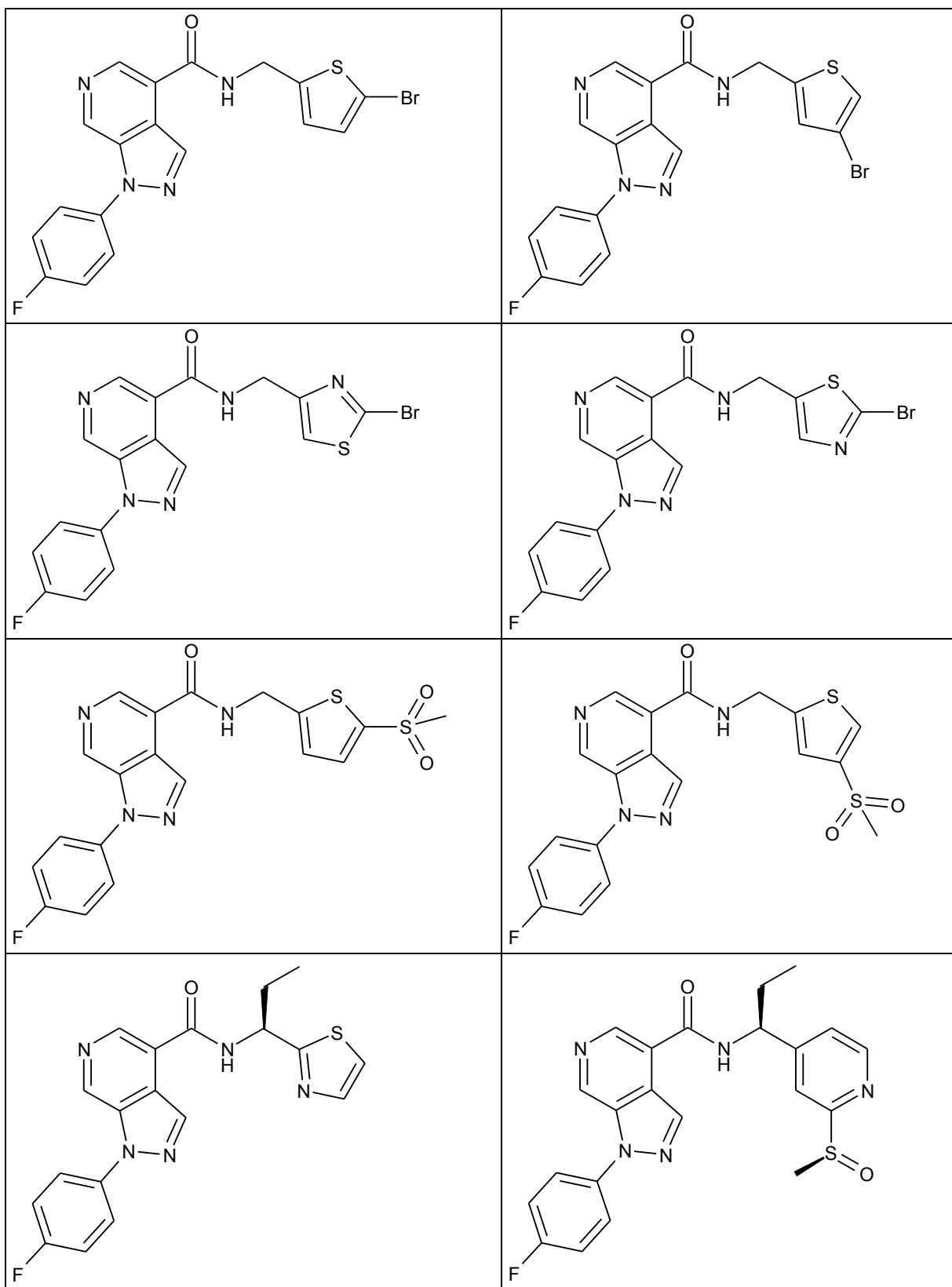


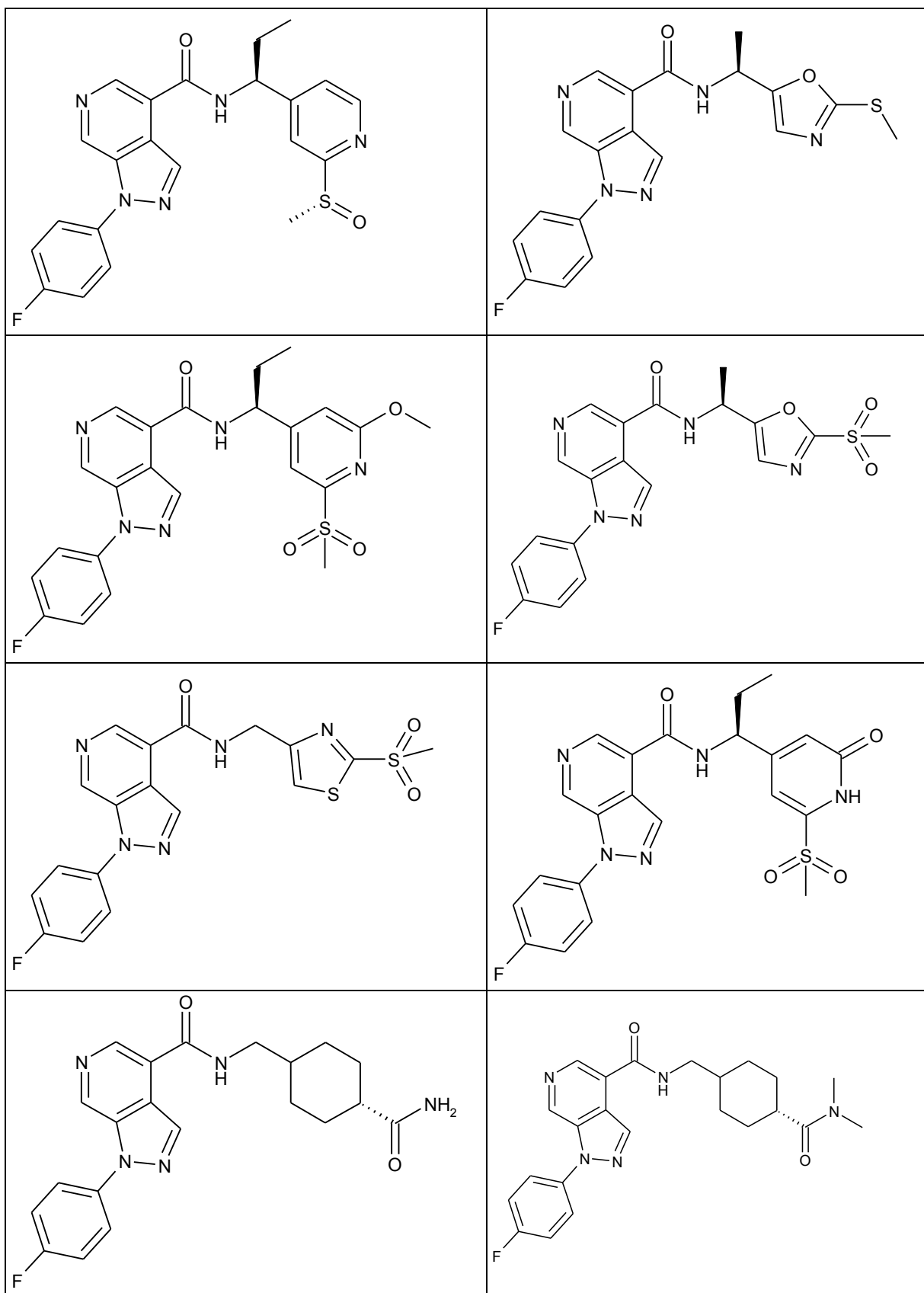


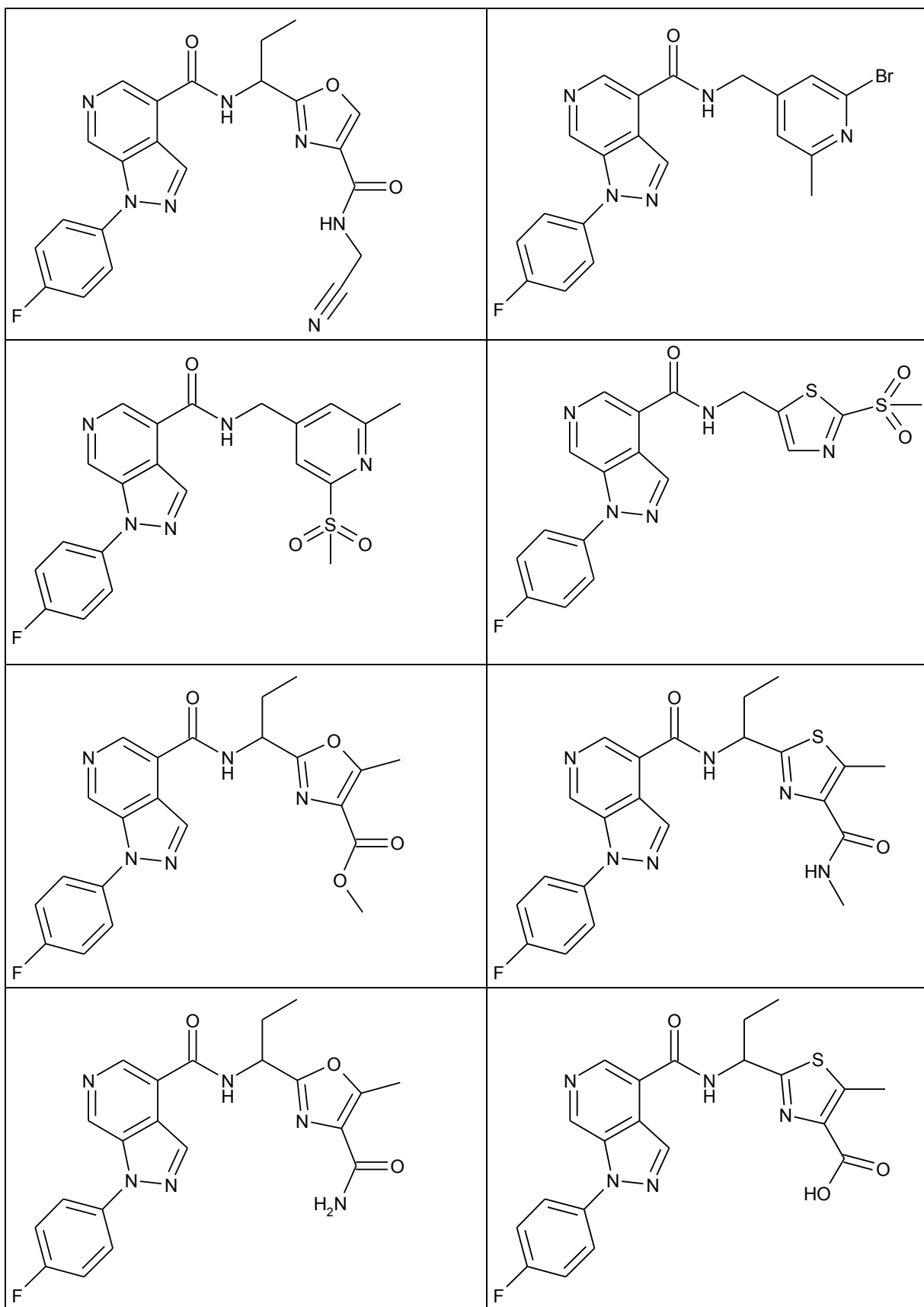


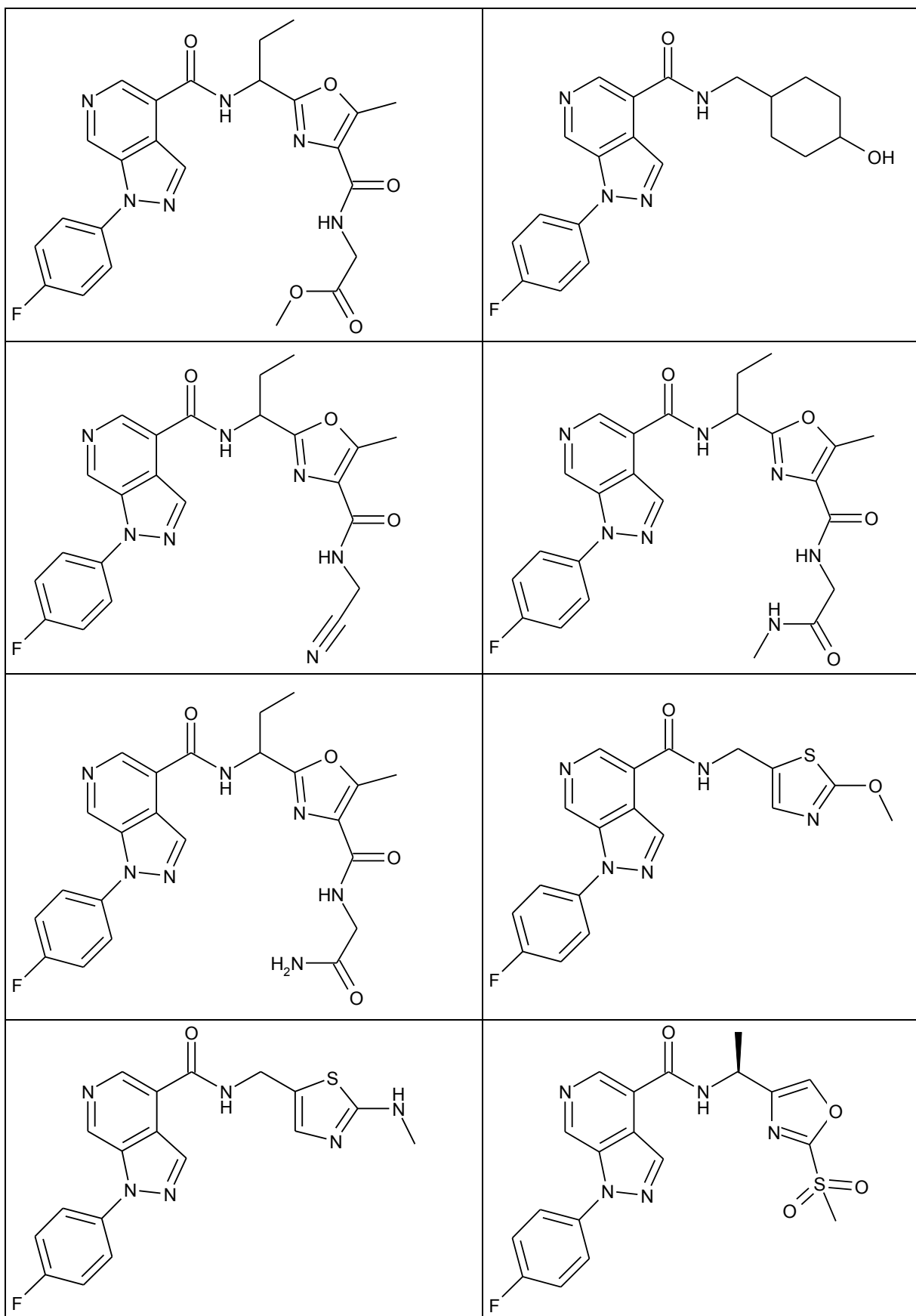




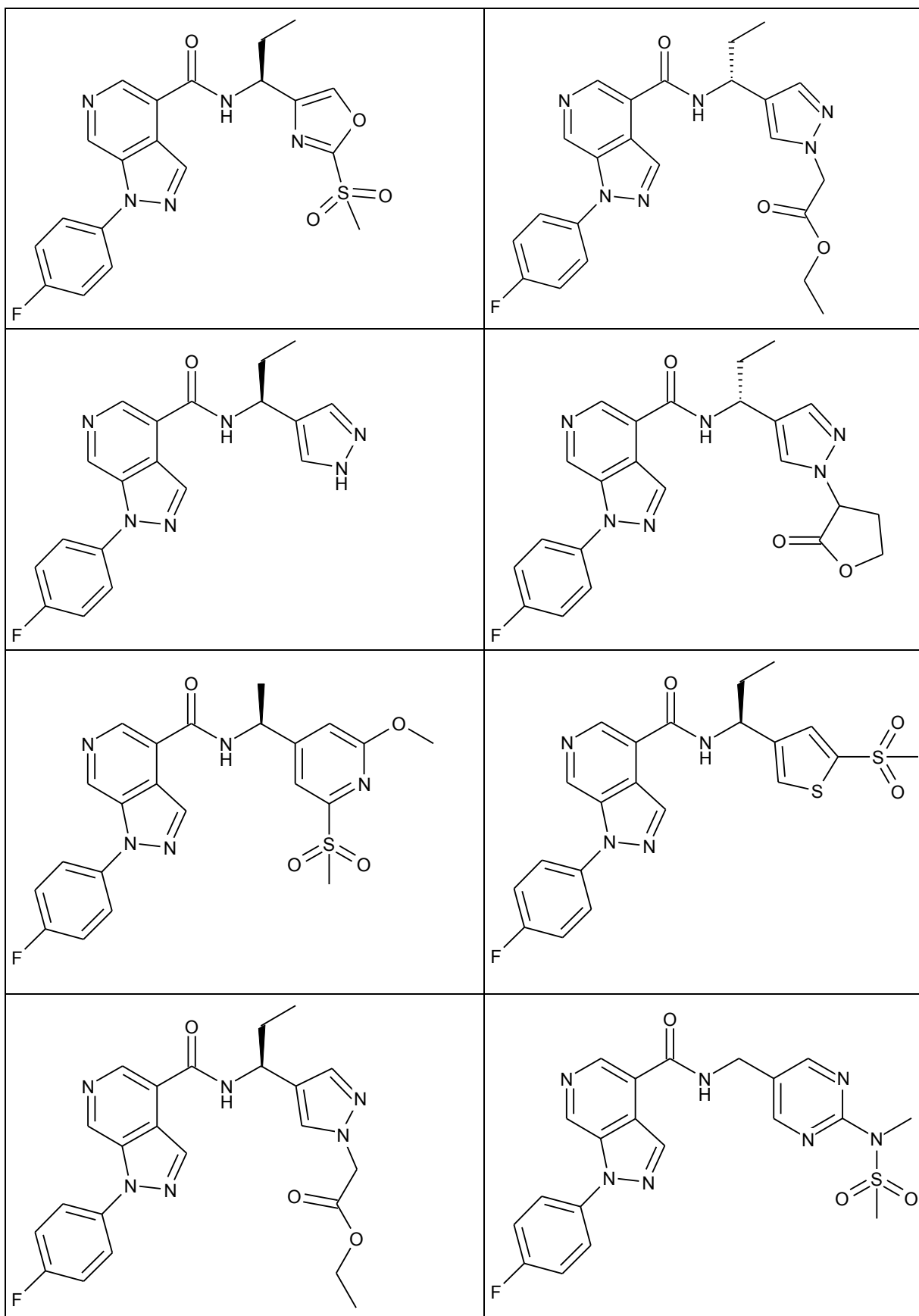


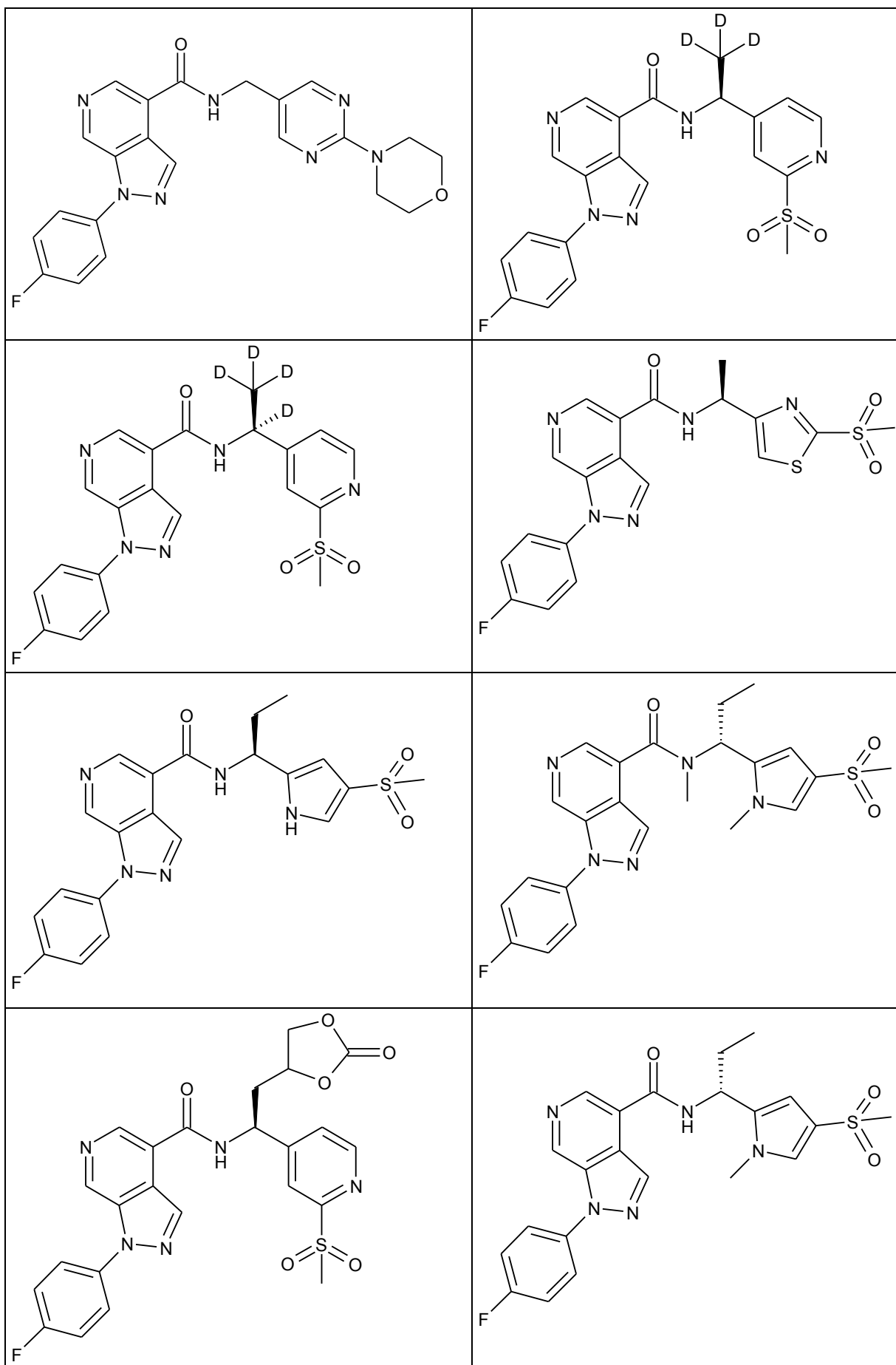


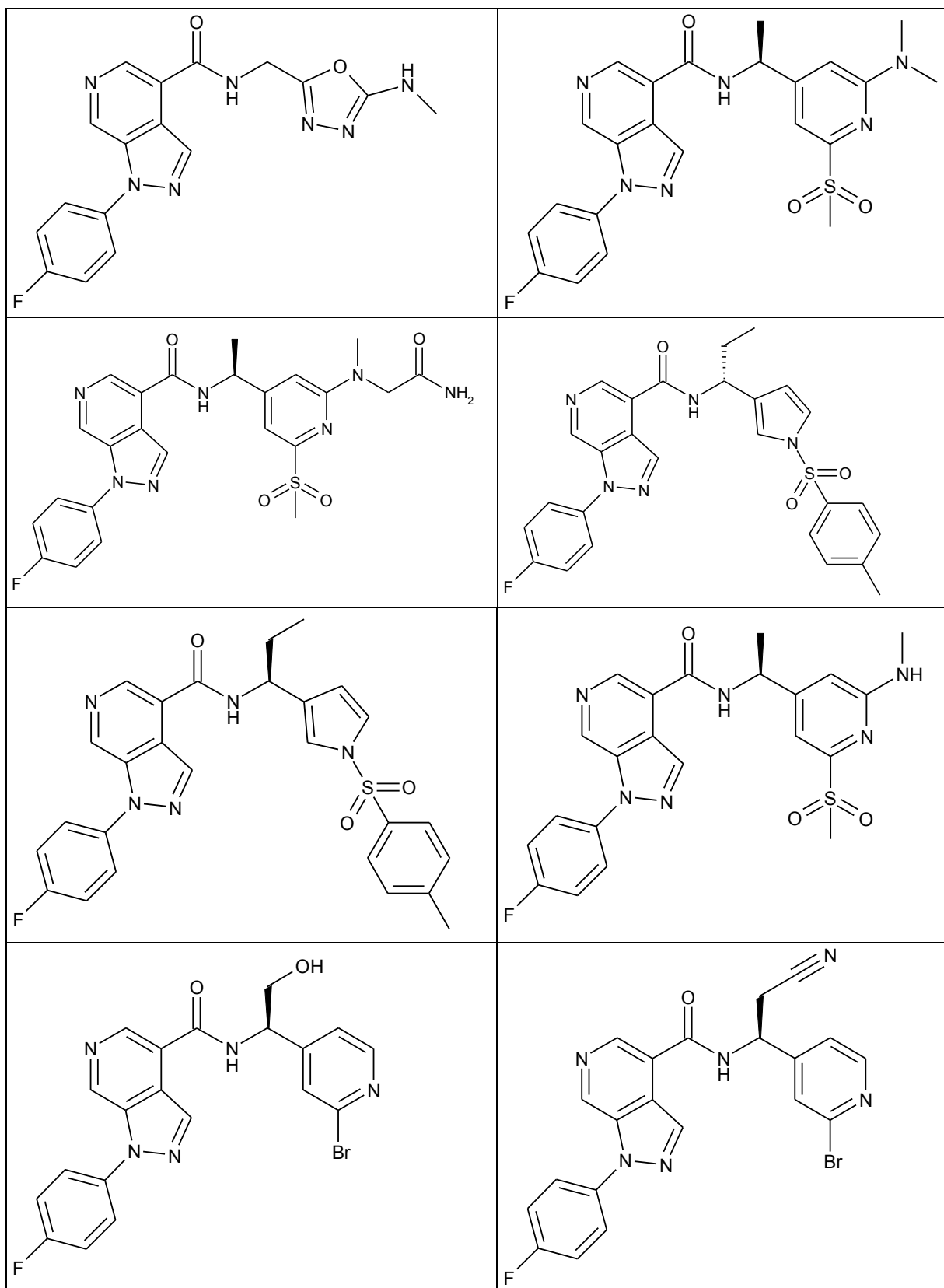


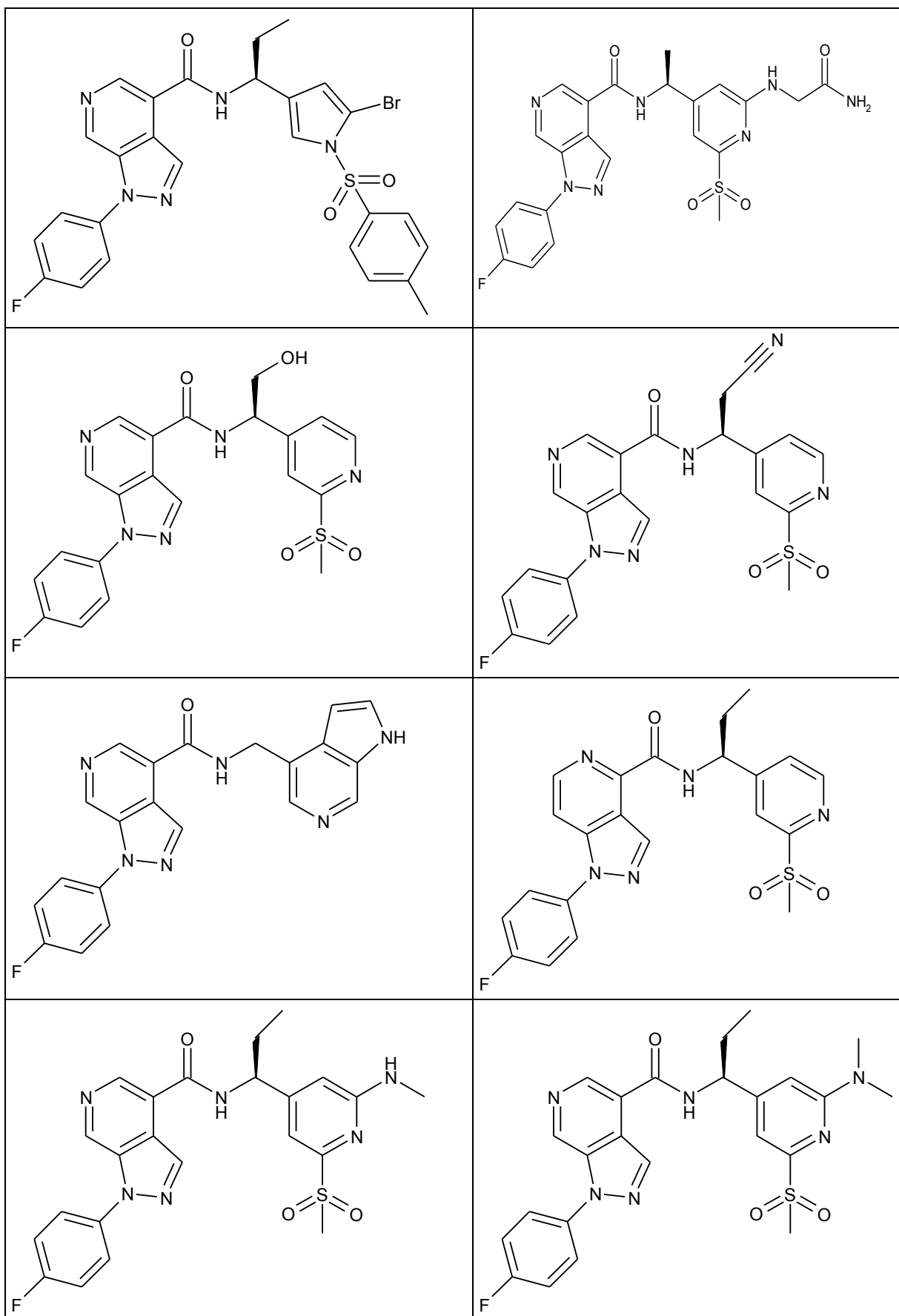


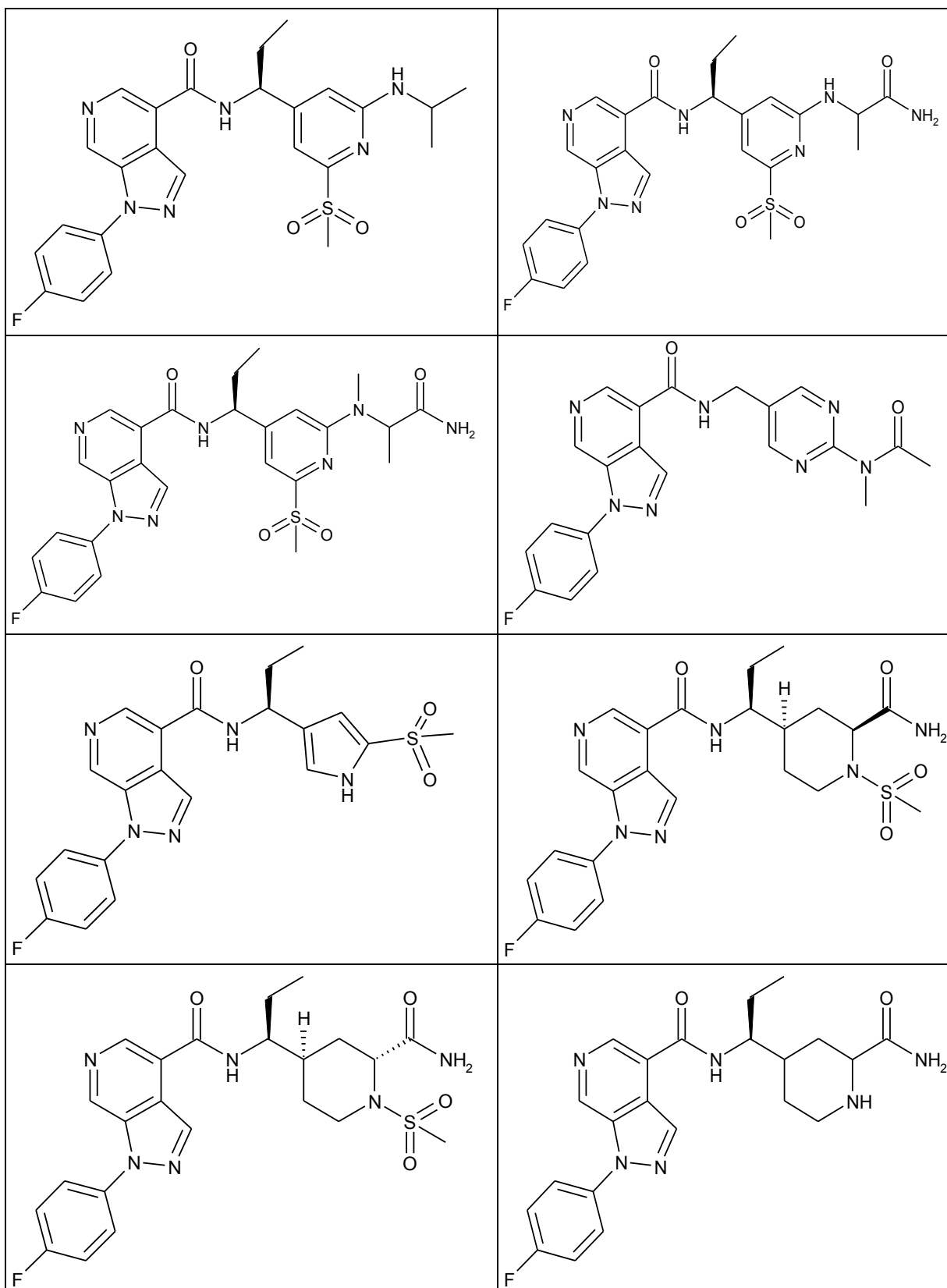


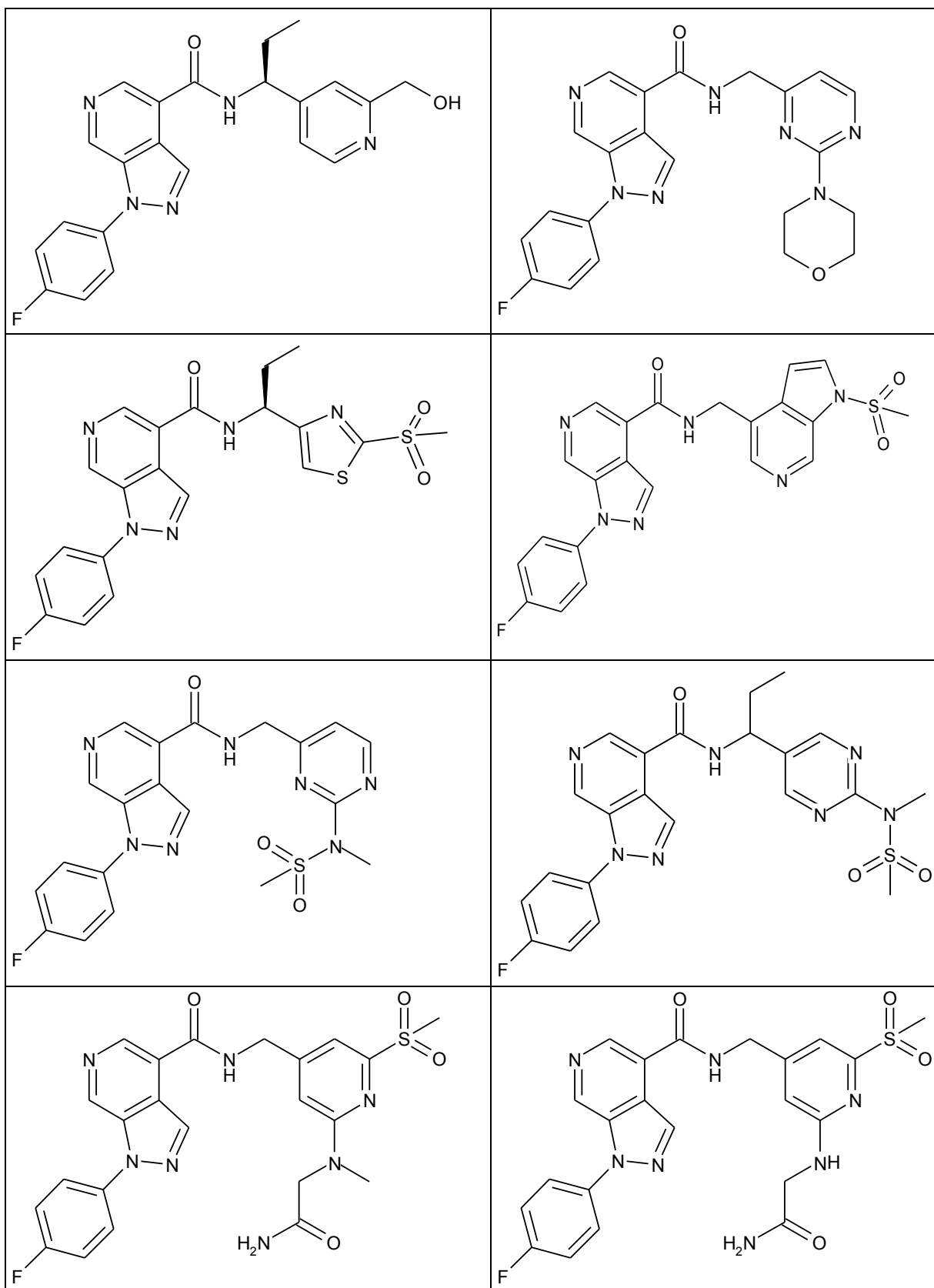


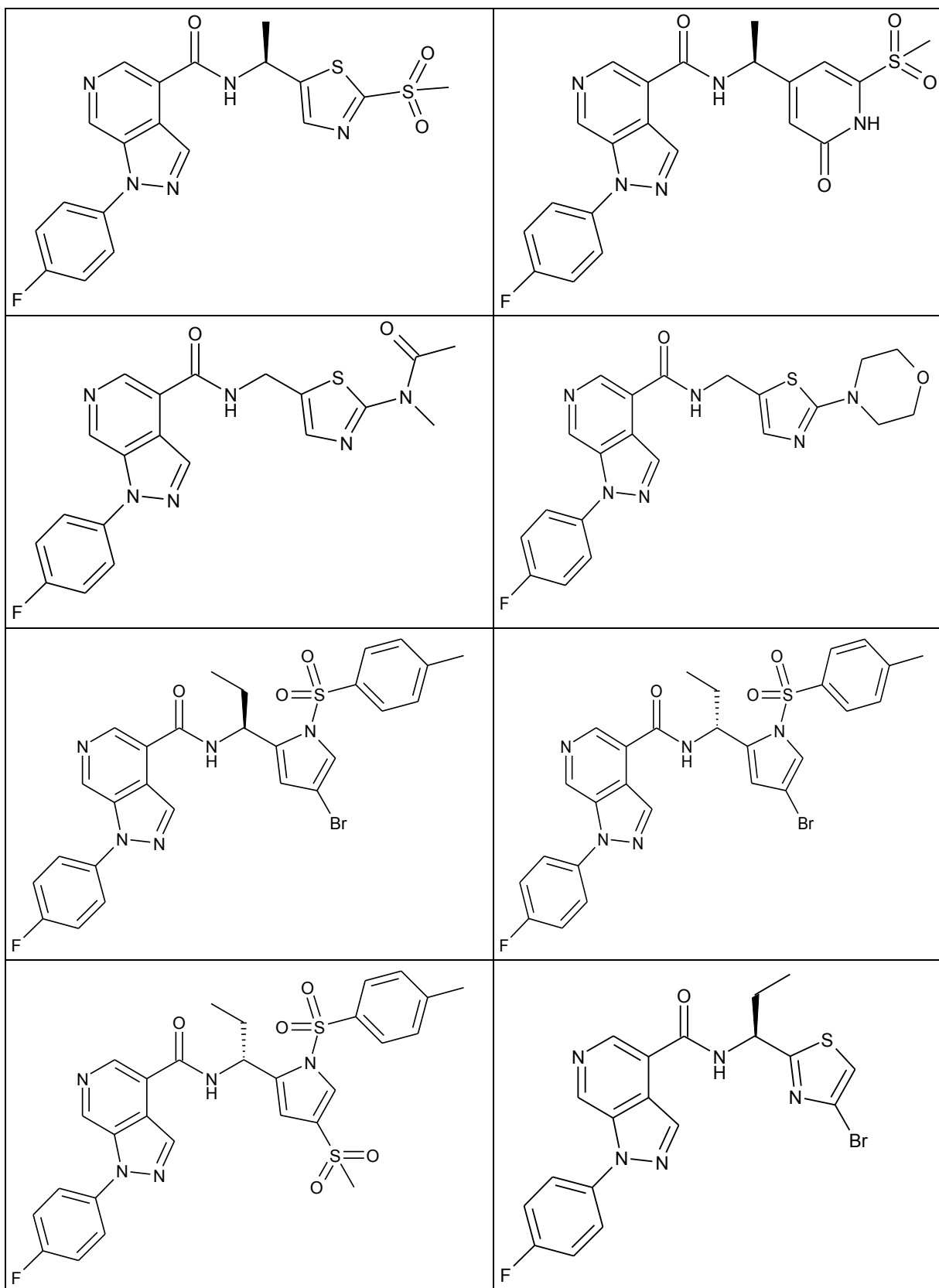


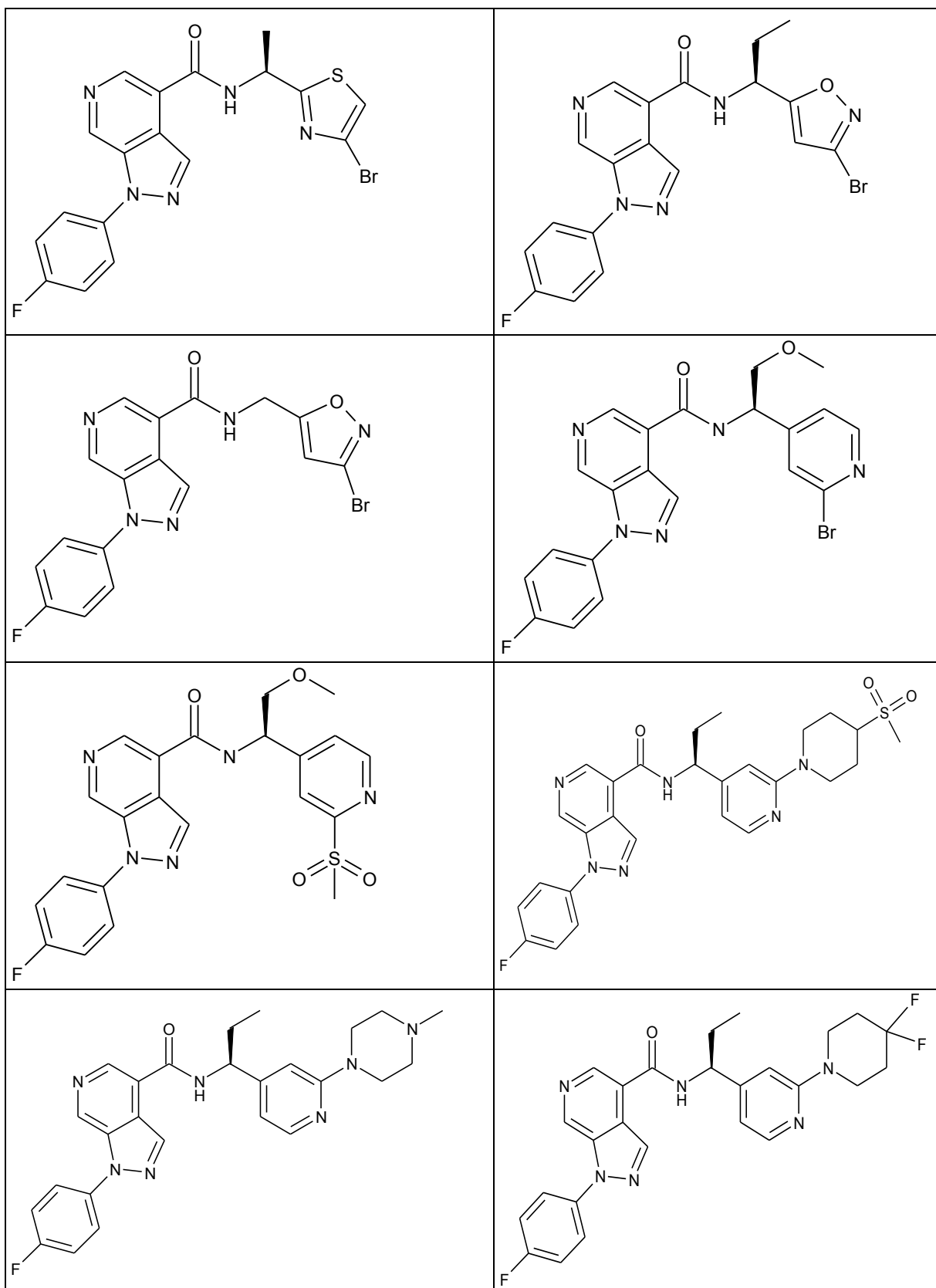




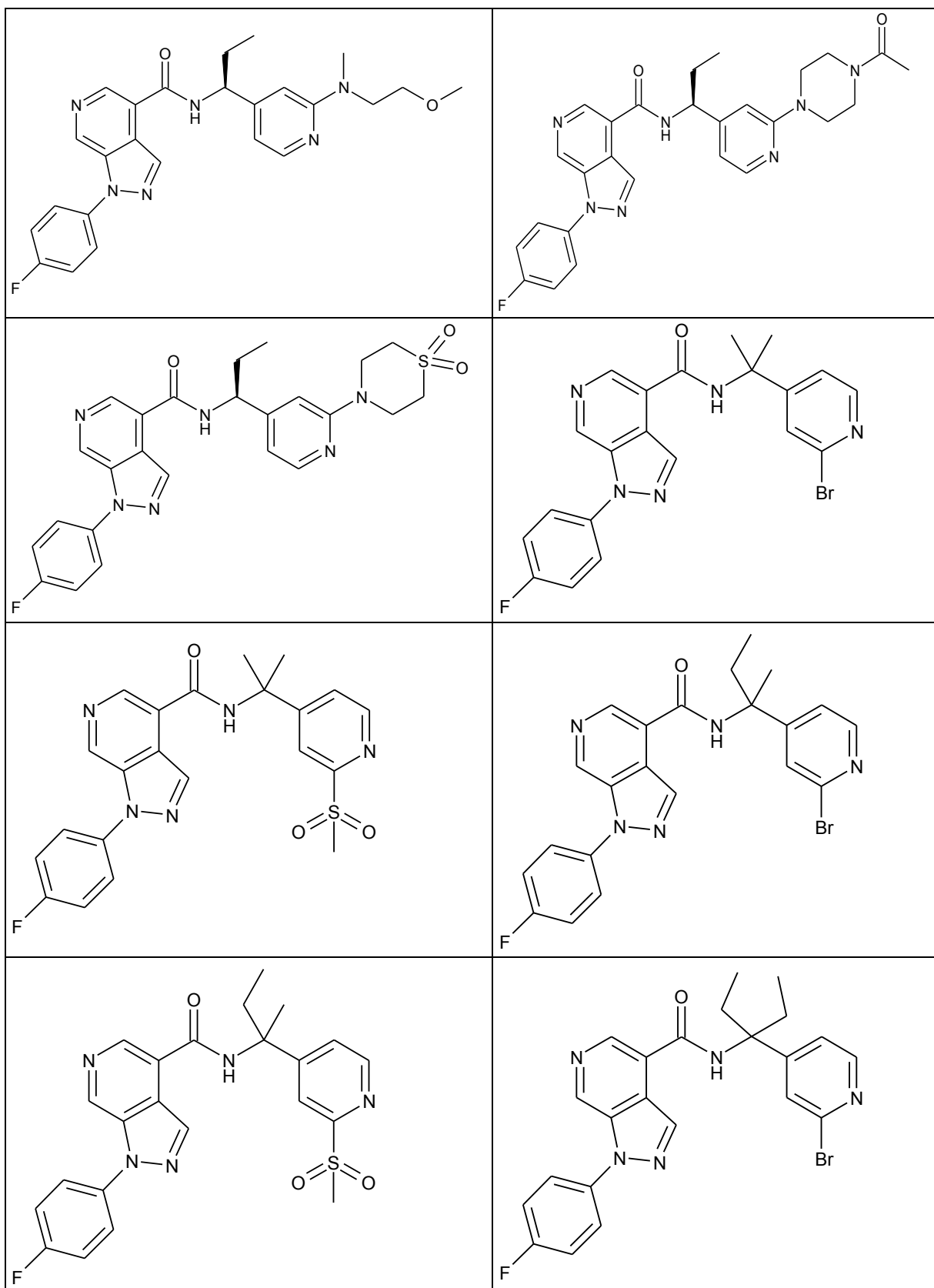


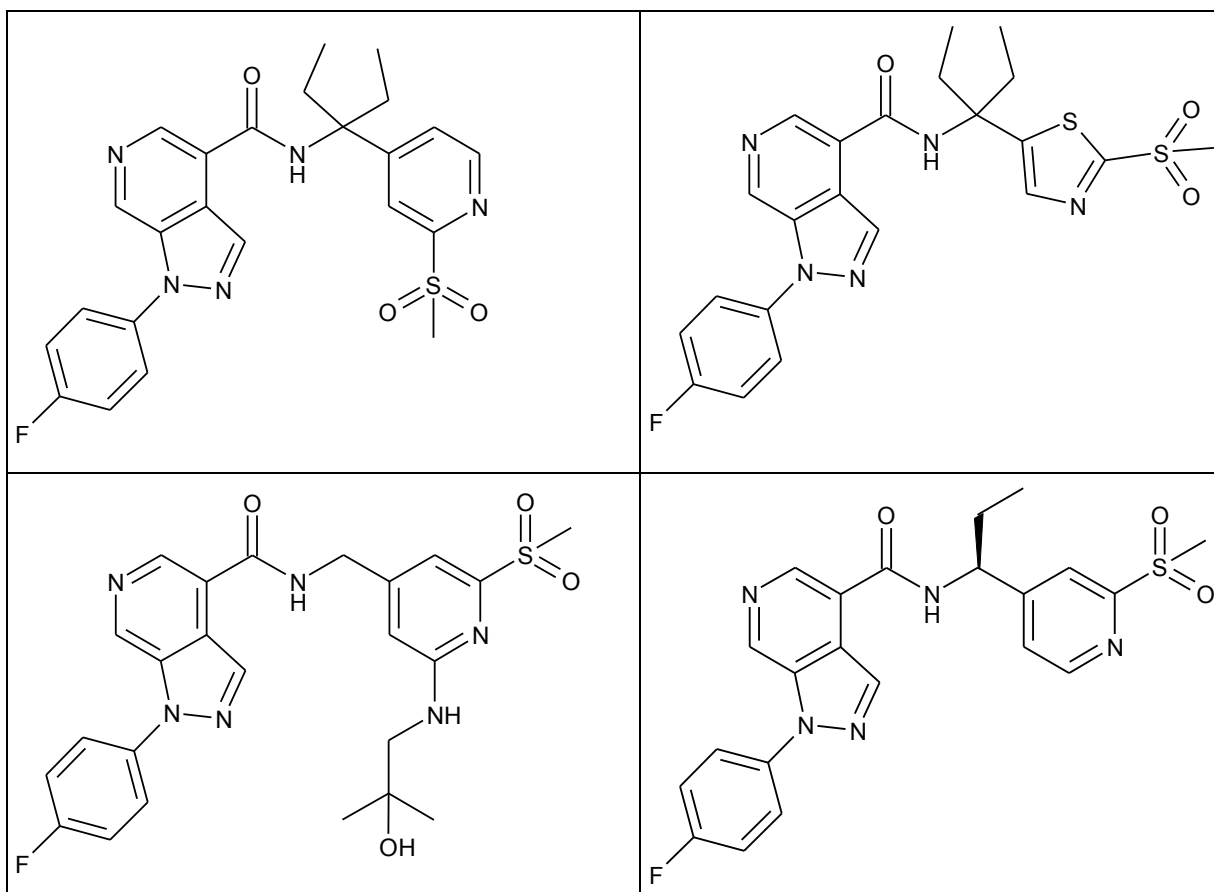












або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 у фармацевтично ефективній кількості й один або більшу кількість фармацевтично прийнятних носіїв та/або допоміжних речовин.

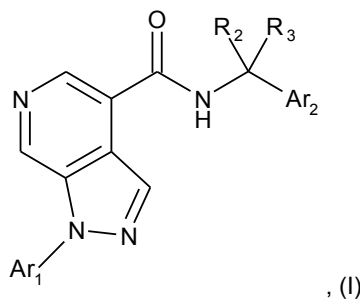
14. Спосіб лікування хронічного запалення, алергій, контактного дерматиту, псоріазу, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, діабету типу 1, запального захворювання кишечника, синдрому Гійєна-Барє, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, захворювання трансплантат проти хазяїна, хвороби Альцгеймера, астми, хронічної ниркової недостатності, сепсису, аутоімунного міокардиту й системного червоного вовчаку, в якому здійснюють введення пацієнтові сполуки за п. 1 у фармацевтично ефективній кількості.

15. Спосіб за п. 14, який використовують для лікування ревматоїдного артриту й розсіяного склерозу.

16. Спосіб за п. 14, який використовують для лікування ревматоїдного артриту.

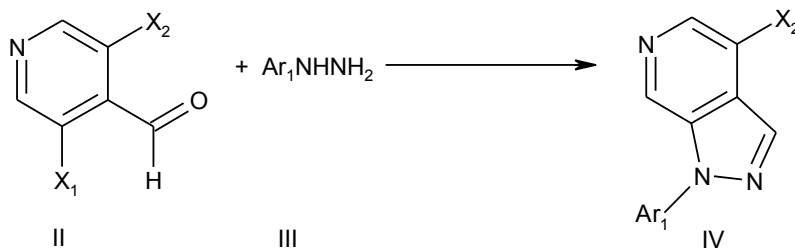
17. Спосіб за п. 15, який використовують для лікування розсіяного склерозу.

18. Спосіб одержання сполуки формули (I):



у якій  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $R_3$  і  $R_2$  є такими, як визначено вище в пп. 1-10 для формули (I); в якому здійснюють:

i) реакцію сполуки формули (II) (у якій кожний  $X_1$  і  $X_2$  незалежно означає галоген, вибраний з Br і I) зі сполукою формули (III) (у формі вільної основи або придатної солі, такої як гідрохлорид) з одержанням сполуки формули (IV):



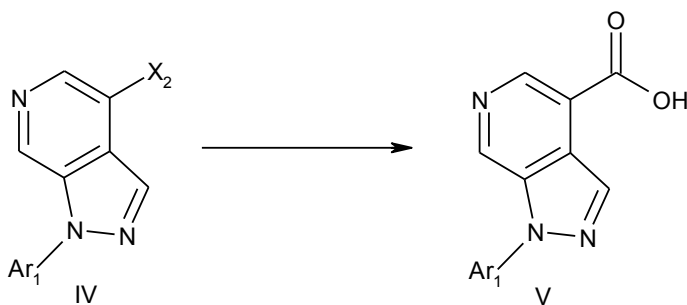
5

де реакцію проводять у придатному полярному апротонному розчиннику, такому як NMP, DMF, DMAC або DMPU, переважно в NMP; у присутності придатної основи, такої як водний розчин основи-гідроксиду, такої як KOH, NaOH, LiOH або CsOH, або основи-алкоксиду, такої як NaOMe, NaOEt, KOt-Bu або KOt-аміл, переважно в присутності KOH; переважно при температурі в діапазоні 20-100 °C, найбільш переважно приблизно при 80 °C;

ii) карбоксилювання сполуки формули (IV) за допомогою придатного реагенту, такого як реагент Грин'єра, R-MgCl, у присутності CO<sub>2</sub> у полярному апротонному розчиннику, такому як THF, MTBE, Et<sub>2</sub>O, DME або діоксан,

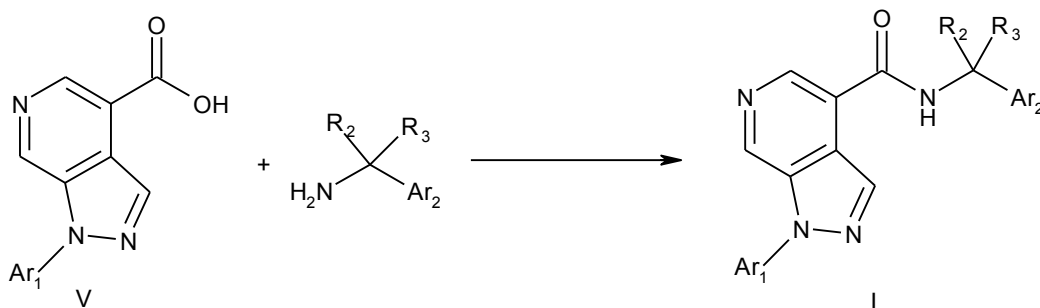
де R вибраний із групи, яка включає ізопропіл, н-бутил, втор-бутил і циклогексил, переважно ізопропіл;

де реакцію проводять при температурі в діапазоні від -70 до 30 °C, найбільш переважно приблизно при -20 °C,



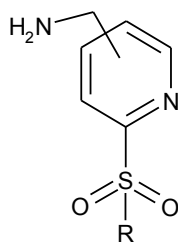
20

iii) реакцію сполуки формули (V) з активуючим реагентом, таким як пропілфосфоновий ангідрид або CDI (N,N-карбонілдіімідазол) (переважно із пропілфосфоновим ангідридом), і аміном формули (VI) у присутності основи-аміну, такого як N-метилморфолін, триетиламін або діізопропілетиламін, у придатному полярному апротонному розчиннику, такому як DMF або NMP, DMAC, DMPU, з одержанням сполуки формули (I) і наступним виділенням сполуки формули (I)



30

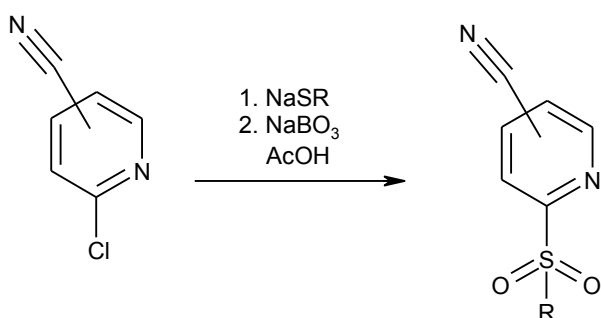
19. Спосіб одержання сполуки формули (VIa):



VIa

у формі солі, переважно у формі солі з HCl, в якому здійснюють:

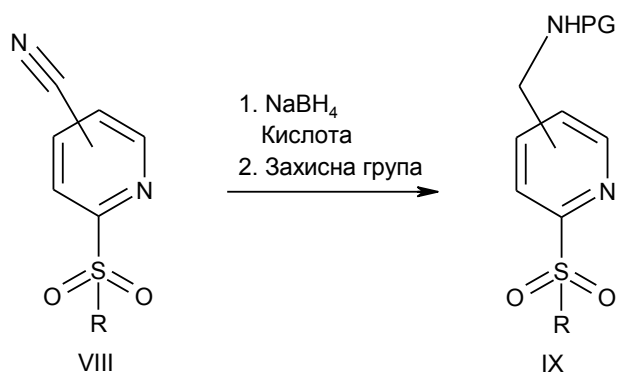
- 5 i) реакцію сполуки формули (VII) з NaS-R, де R вибраний з C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкілу й арилу, у присутності полярного розчинника, такого як THF, діетиловий ефір, 1,4-діоксан, метил-трет-бутиловий ефір, NMP, DMF, DMAC, переважно в присутності THF, при температурі від 0 до 100 °C, переважно при 55 °C, з наступним окисненням за допомогою NaBO<sub>3</sub> в AcOH з одержанням сульфону формули (VIII)



VII

VIII ;

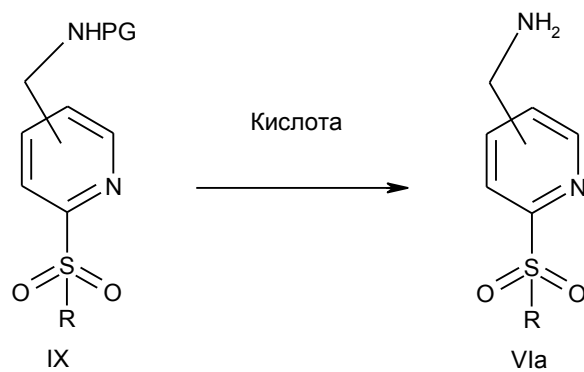
- 10 ii) реакцію сполуки формули (VIII) з NaBH<sub>4</sub> у присутності кислоти, такої як TFA (трифтороцтова кислота), хлортриметилсилан, бромід цинку й сірчана кислота, переважно в присутності TFA і бромиду цинку, у полярному розчиннику, переважно в простому ефірному розчиннику, більш переважно в розчиннику, вибраному із групи, яка включає THF, діетиловий ефір, 1,4-діоксан, метил-трет-бутиловий ефір і 1,2-диметоксіетан, найбільш переважно в THF, при температурі 0-40 °C, переважно при 20-25 °C, з наступним введенням захисної групи, такої як Boc<sub>2</sub>O (трет-бутоксикарбонілангідрид) або оцтовий ангідрид, або ангідрид трифтороцтової кислоти, переважно Boc<sub>2</sub>O, з одержанням захищеного аміну формули (IX):



VIII

IX ;

- 25 iii) видалення захисної групи (PG) за допомогою кислоти, такої як HCl або TFA, переважно за допомогою HCl, у полярному розчиннику, такому як ізопропанол, метанол, етанол, н-пропанол і н-бутанол, переважно в ізопропанолі, при температурі від 20 до 80 °C, переважно при 65 °C, з одержанням шуканої сполуки формули (VIa):




---

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601