



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128894** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)

C07D 231/40 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 35/00

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

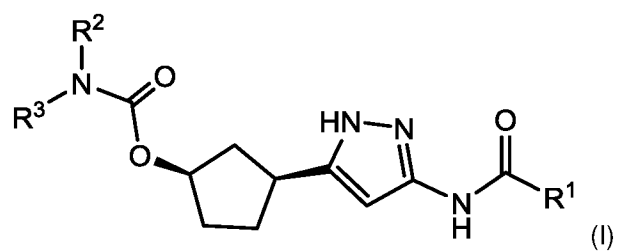
(21) Номер заявки: а 2021 04384	(72) Винахідник(и): Бегенна Дуглас Карл (US), Фрімен-Кук Кевін Даніел (US), Гоффман Роберт Луїс (US), Наґата Асако (US), Нінковіч Саша (US), Саттон Скотт Ченнінг (US)
(22) Дата подання заявки: 28.01.2020	(73) Володілець (володільці): ПФАЙЗЕР ІНК., 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 21.11.2024	(74) Представник: Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/799,455, 62/959,042	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/051919 A1, 09.06.2005 An efficient tool for identifying inhibitors based on 3D-QSAR and docking using feature-shape pharmacophore of biologically active conformation - A case study with CDK2/CyclinA / MASCARENHAS N. M. et al. // EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. Vol. 43. No. 12. P. 2807 - 2818
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.01.2019, 09.01.2020	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 20.10.2021, Бюл.№ 42	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 20.11.2024, Бюл.№ 47	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/IB2020/050653, 28.01.2020	

(54) 3-КАРБОНІЛАМІНО-5-ЦИКЛОПЕНТИЛ-1Н-ПІРАЗОЛОВІ СПОЛУКИ, ЯКІ МАЮТЬ ІНГІБІТОРНУ АКТИВНІСТЬ НА CDK2

(57) Реферат:

UA 128894 C2

Даний винахід стосується сполуки формули (I)



та її енантіомерів, та фармацевтично прийнятних солей сполуки формули (I) та зазначених енантіомерів, де R^1 , R^2 та R^3 є такими, як визначено в даному документі. Винахід, крім того, стосується фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки та солі, та способів, та застосувань таких сполук, солей та композицій для лікування аномального клітинного росту, включаючи рак, у суб'єкта, що потребує цього.

Винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки та солі, та їх застосування. Сполуки, солі та композиції за представленим винаходом можуть використовуватися для лікування аномального росту клітин, такого як рак, у суб'єкта.

5 Опис відповідного рівня техніки

Циклінзалежні кінази (CDK) та відповідні серин/треонін протеїнкінази є важливими клітинними ферментами, які виконують основні функції в регулюванні ділення та проліферації клітин. CDK 1-4, 6, 10, 11, як повідомлялося, відіграють безпосередню роль у прогресуванні клітинного циклу, тоді як CDK 3, 5 та 7-9 можуть відігравати опосередковану роль (наприклад, шляхом активації інших CDK, регулювання транскрипції або функції нейронів). Каталітичні одиниці CDK активуються за рахунок зв'язування з регуляторними субодинами, відомими як цикліни, з подальшим фосфорилуванням. Цикліни можуть бути поділені на чотири загальні класи (G₁, G₁/S, S та M цикліни), рівні експресії яких варіюють в різних точках клітинного циклу. Циклін B/CDK1, циклін A/CDK2, циклін E/CDK2, циклін D/CDK4, циклін D/CDK6 та, ймовірно, інші гетеродини є важливими регуляторами прогресування клітинного циклу.

Надекспресія CDK2 є пов'язаною з аномальною регуляцією клітинного циклу. Комплекс циклін E/CDK2 відіграє важливу роль у регуляції переходу G₁/S, біосинтезу гістону та дуплікації центросоми. Прогресивне фосфорилування ретино бластоми (Rb) цикліном D/Cdk4/6 та цикліном E/Cdk2 вивільняє фактор транскрипції G₁, E2F, та сприяє введенню S-фази. Активація цикліну A/CDK2 протягом ранньої S-фази сприяє фосфорилуванню ендогенних субстратів, які дозволяють реплікацію ДНК та інактивацію E2F, для завершення S-фази. [Asghar et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy, Nat. Rev. Drug. Discov. 2015; 14(2): 130-146].

Циклін E, регуляторний цикл для CDK2, часто надекспресується при раку. Ампліфікація або надекспресія цикліну E вже давно пов'язана з поганими результатами при раку молочної залози. [Keyomarsi et al., Cyclin E та survival in patients with breast cancer. N Engl J Med. (2002) 347:1566-75]. Надекспресія цикліну E2 (CCNE2) є пов'язаною з ендокринною резистентністю клітин раку молочної залози, та, як повідомляється, інгібування CDK2 відновлює чутливість до тамоксифену або інгібіторів CDK4 в тамоксифен-резистентних та CCNE2 надекспресуючих клітинах. [Caldon et al., Cyclin E2 overexpression is associated with endocrine resistance but not insensitivity to CDK2 inhibition in human breast cancer cells. Mol Cancer Ther. (2012) 11:1488-99; Herrera-Abreu et al., Early Adaptation та Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer, Cancer Res. (2016) 76: 2301-2313]. Ампліфікація цикліну E, як також повідомлялось, сприяє резистентності до трастузумабу при HER2+ раку молочної залози. [Scaltriti et al. Cyclin E amplification/overexpression is a mechanism of trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer patients, Proc Natl Acad Sci. (2011) 108: 3761-6]. Надекспресія цикліну E, як також повідомлялось, відіграє певну роль у базально-подібному та потрійному негативному раку молочної залози (TNBC), а також запальному раку молочної залози. [Elsawaf & Sinn, Triple Negative Breast Cancer: Clinical та Histological Correlations, Breast Care (2011) 6:273-278; Alexander et al., Cyclin E overexpression as a biomarker for combination treatment strategies in inflammatory breast cancer, Oncotarget (2017) 8: 14897-14911.]

Ампліфікація або надекспресія цикліну E1 (CCNE1) також є пов'язаною з поганими результатами при раку яєчників, шлунка, ендометрію та інших видах раку. [Nakayama et al., Gene amplification CCNE1 is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer, Cancer (2010) 116: 2621-34; Etemadmoghadam et al., Resistance to CDK2 Inhibitors Is Associated with Selection of Polyploid Cells in CCNE1-Amplified Ovarian Cancer, Clin Cancer Res (2013) 19: 5960-71; Au-Yeung et al., Selective Targeting of Cyclin E1-Amplified High-Grade Serous Ovarian Cancer by Cyclin-Dependent Kinase 2 and AKT Inhibition, Clin. Cancer Res. (2017) 23:1862-1874; Ayhan et al., CCNE1 copy-number gain and overexpression identify ovarian clear cell carcinoma with a poor prognosis, Modern Pathology (2017) 30: 297-303; Ooi et al., Gene amplification of CCNE1, CCND1, and CDK6 in gastric cancers detected by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization, Hum Pathol. (2017) 61: 58-67; Noske et al., Detection of CCNE1/URI (19q12) amplification by in situ hybridisation is common in high grade and type II endometrial cancer, Oncotarget (2017) 8: 14794-14805].

Низькомолекулярний інгібітор, динацикліб (МК-7965) інгібує CDK1, CDK2, CDK5 та CDK9 та в даний час знаходиться на стадії клінічної розробки для лікування раку молочної залози та гематологічного раку. Селіцикліб (росковітин або CYC202), який інгібує CDK2, CDK7 та CDK9, досліджується при раку носоглотки та NSCLC, та в даний час досліджується в комбінації з сапатитабіном у пацієнтів з мутаціями BRCA. CYC065, який інгібує CDK2 та CDK9, знаходиться на ранній стадії клінічного розвитку. Незважаючи на значні зусилля, до теперішнього часу не

існує жодного схваленого агента, який орієнтується на CDK2. [Cicenas et al. Highlights of the Latest Advances in Research on CDK Inhibitors. Cancers, (2014) 6:2224-2242].

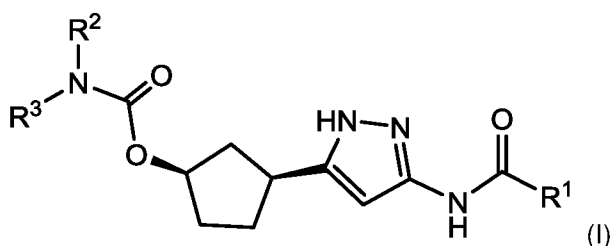
Залишається необхідність розкриття інгібіторів CDK, що мають нові профілі активності, таких як селективні інгібітори CDK2, які можуть бути корисними в лікуванні раку або інших проліферативних захворювань або станів. Зокрема, інгібітори CDK2 можуть бути корисними в лікуванні ампліфікованих CCNE1 або CCNE2 пухлин.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Представлений винахід передбачає, зокрема, сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі. Такі сполуки можуть інгібувати активність CDK, включаючи CDK2, тим самим здійснюючи біологічні функції. В деяких варіантах здійснення, винахід передбачає сполуки, які є селективними щодо CDK2. Крім того, передбаченими є фармацевтичні композиції та лікарські засоби, які містять сполуки або солі за винаходом, самостійно або в комбінації з додатковими протираковими терапевтичними агентами.

Представлений винахід також передбачає, зокрема, способи одержання сполук, фармацевтично прийнятних солей та композицій за винаходом, та способи застосування вищезазначених.

В одному аспекті, винахід передбачає сполуку формули (I):



або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

R¹ являє собою -L¹-(5-10 членний гетероарил) або -L¹-(C₆-C₁₂ арил), де зазначений 5-10 членний гетероарил або C₆-C₁₂ арил є необов'язково заміщений одним або декількома R⁴;

R² та R³ незалежно являють собою H, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ флуоралкіл, -L²-(C₃-C₇ циклоалкіл) або -L²-(4-7 членний гетероцикл), де кожен зазначений C₁-C₆ алкіл та C₁-C₆ флуоралкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R⁵, та кожен зазначений C₃-C₇ циклоалкіл та 4-7 членний гетероцикл є необов'язково заміщений одним або декількома R⁶; або

R² та R³, взяті разом з N-атомом, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-6 членний гетероцикл, який необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з O, N(R⁷) та S(O)_q, як кільцевий член, де зазначений 4-6 членний гетероцикл є необов'язково заміщений одним або декількома R⁸;

кожен L¹ та L² незалежно являє собою зв'язок або C₁-C₂ алкілен, необов'язково заміщений одним або декількома R⁹;

кожен R⁴ незалежно являє собою F, Cl, OH, CN, NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ флуоралкіл, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ флуоралкокси, C₃-C₈ циклоалкіл, C(O)NR¹⁰R¹¹, SO₂R¹², SO(=NH)R¹² або SO₂NR¹⁰R¹¹, де кожен C₁-C₄ алкіл та C₁-C₄ флуоралкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R¹³;

кожен R⁵ незалежно являє собою OH, C₁-C₄ алкокси або NR¹⁰R¹¹;

кожен R⁶ незалежно являє собою F, OH, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ флуоралкіл, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ флуоралкокси або NR¹⁰R¹¹, де кожен C₁-C₄ алкіл та C₁-C₄ флуоралкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R¹³;

R⁷ являє собою H, C₁-C₄ алкіл або C(O)-C₁-C₄ алкіл;

кожен R⁸ незалежно являє собою F, OH, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкокси або CN;

кожен R⁹ незалежно являє собою F, OH або C₁-C₂ алкіл;

кожен R¹⁰ та R¹¹ незалежно являє собою H або C₁-C₄ алкіл;

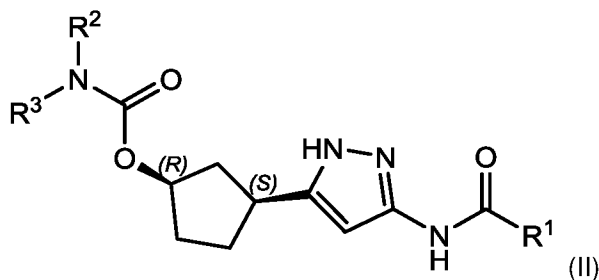
кожен R¹² являє собою C₁-C₄ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл;

кожен R¹³ незалежно являє собою OH, C₁-C₄ алкокси або NR¹⁴R¹⁵;

кожен R¹⁴ та R¹⁵ незалежно являє собою H або C₁-C₄ алкіл; та

q дорівнює 0, 1 або 2.

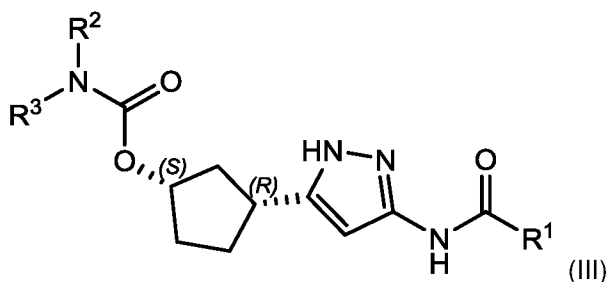
В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (II):



або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

R¹, R² та R³ є такими, як визначається для формули (I).

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку формули (III):



або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

R¹, R² та R³ є такими, як визначається для формули (I).

В іншому аспекті, винахід передбачає, фармацевтичну композицію, яка містить сполуку за винаходом, відповідно до будь-якої з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт. В деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція містить два або більше фармацевтично прийнятних носіїв та/або ексципієнтів.

Винахід також передбачає терапевтичні способи та застосування, які включають введення сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

В одному аспекті, винахід передбачає спосіб лікування аномального клітинного росту, зокрема раку, у суб'єкта, що потребує цього, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі. Сполуки за винаходом можуть вводитися як окремі агенти, або їх можуть вводити в комбінації з іншими протираковими терапевтичними агентами, зокрема стандартними засобами лікування, прийнятними для конкретного виду раку.

В наступному аспекті, винахід передбачає спосіб лікування аномального клітинного росту, зокрема раку, у суб'єкта, що потребує цього, що включає введення суб'єкту кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з кількістю додаткового протиракового терапевтичного засобу, кількість якого разом є ефективною для лікування зазначеного аномального клітинного росту.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в лікуванні суб'єкта, який потребує такого лікування. В деяких варіантах здійснення, винахід передбачає сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в лікуванні аномального клітинного росту, зокрема раку, у суб'єкта.

В наступному аспекті, винахід передбачає застосування сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в лікуванні аномального клітинного росту, зокрема, раку у суб'єкта.

В іншому аспекті, винахід передбачає фармацевтичну композицію для застосування в лікуванні аномального росту клітин, зокрема, раку у суб'єкта, що потребує цього, де фармацевтична композиція містить сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування як лікарського засобу, зокрема, лікарського засобу для лікування аномального клітинного росту, такого як рак.

В ще іншому аспекті, винахід передбачає застосування сполуки за винаходом, або її

фармацевтично прийнятної солі, для виробництва лікарського засобу для лікування аномального клітинного росту, такого як рак, у суб'єкта.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування розладу опосередкованого CDK2 у суб'єкта, який включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості, яка є ефективною для лікування зазначеного розладу, зокрема, раку.

Кожен з варіантів здійснення сполук за представленим винаходом, описаних нижче, може бути поєднаним з одним або декількома іншими варіантами здійснення сполук за представленим винаходом, описаних в даному документі, не суперечать варіанту(ам) здійснення, з яким він поєднується.

Крім того, кожен з варіантів здійснення нижче, який описує винахід, передбачає в межах свого обсягу фармацевтично прийнятні солі сполук за винаходом. Відповідно, фраза "або її фармацевтично прийнятна сіль" є неявною в описі всіх сполук, описаних в даному документі, якщо безпосередньо не вказано протилежне.

15 КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фіг. 1 - рентгенівська структура монокристалу (1R,3S)-3-[3-([3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамату моногідрату (форма 1).

Фіг. 2 - спектр PXRD (1R,3S)-3-[3-([3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамату моногідрату (форма 1).

20 ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Представлений винахід можна зрозуміти більш легко з посиланням на наступний докладний опис переважних варіантів здійснення винаходу та прикладів, включених в даний документ. Слід розуміти, що термінологія, яка використовується в даному документі, призначена тільки для опису конкретних варіантів здійснення та не призначена для обмеження. Крім того, слід розуміти, що, якщо спеціально не визначено в даному документі, термінології, що використовується в даному документі, повинно надаватися її традиційне значення, як відомо у відповідній галузі техніки.

Як використовується в даному документі, одиниця включає посилання на множину, якщо не вказано інше. Наприклад, замісник в однині включає один або більше замісників.

Винахід, описаний в даному документі, відповідно може бути застосований на практиці за відсутності будь-якого елемента(ів), спеціально не описаного(их) в даному документі. Таким чином, наприклад, в кожному прикладі в даному документі будь-який з термінів "що містить", "що складається по суті з", та "що складається з" може бути замінений будь-яким з двох інших термінів.

"Алкіл" стосується насиченого, одновалентного аліфатичного вуглеводневого радикалу, який включає лінійні ланцюгові та розгалужені ланцюгові групи, які мають конкретну кількість атомів карбону. Алкільні замісники, як правило, містять від 1 до 12 атомів карбону ("C₁-C₁₂алкіл"), часто від 1 до 8 атомів карбону ("C₁-C₈алкіл"), або більш часто від 1 до 6 атомів карбону ("C₁-C₆алкіл"), від 1 до 5 атомів карбону ("C₁-C₅алкіл"), від 1 до 4 атомів карбону ("C₁-C₄алкіл"), або від 1 до 2 атомів карбону ("C₁-C₂алкіл"). Приклади алкільних груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, н-гептил, н-октил та подібні. Переважні C₁-C₄ алкільні групи включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил. Переважні C₁-C₆ алкільні групи включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, та н-гексил.

Алкільні групи, описані в даному документі як необов'язково заміщені, можуть бути заміщеними однією або декількома групами замісників, як далі визначено формулою винаходу в даному документі. Такі необов'язкові групи замісників є незалежно вибраними, якщо не вказане інше. Загальна кількість груп замісників може дорівнювати загальній кількості атомів гідрогену в алкільному фрагменті, де ступінь такого заміщення має хімічний сенс. Необов'язково заміщені алкільні групи, як правило, містять від 1 до 6 необов'язкових замісників, іноді від 1 до 5 необов'язкових замісників, від 1 до 4 необов'язкових замісників, або переважно від 1 до 3 необов'язкових замісників.

Ілюстративні групи замісників на алкільних групах включають галоген, -ОН, C₁-C₄ алкокси або NR^xR^y, де кожен R^x та R^y незалежно являє собою H або C₁-C₄ алкіл. Буде зрозуміло, що NR^xR^y, як загальноприйнято використовується в даному документі, стосується аміно замісників (наприклад, NR¹⁰R¹¹ як частина необов'язкового замісника R⁵, або NR¹⁴R¹⁵ як частина необов'язкового замісника R¹³) як визначається формулою винаходу. В деяких випадках, заміщені алкільні групи конкретно називаються з посиланням на групу замісників. Наприклад,

“галогеналкіл” стосується алкільної групи, яка має конкретну кількість атомів карбону, які є заміщеними одним або більше галогеновими замісниками, та, як правило, містять 1-6 атомів карбону, 1-5 атомів карбону, переважно 1-4 атомів карбону, або 1-2 атомів карбону, та 1, 2 або 3 атомів галогену (тобто, “C₁-C₅ галогеналкіл”, “C₁-C₄ галогеналкіл” або “C₁-C₂ галогеналкіл”).

Більш конкретно, флуориновані алкільні групи можуть бути специфічно позначені як “флуоралкільні” групи (наприклад, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄ або C₁-C₂ флуоралкільні групи), які є, як правило, заміщеними 1, 2 або 3 атомами флуору. Таким чином, C₁-C₄ флуоралкіл включає трифлуорметил (-CF₃) та дифлуорметил (-CF₂H), флуорметил (-CFH₂), дифлуоретил (-CH₂CF₂H), та подібні. Такі групи можуть бути додатково заміщеними необов'язковими групами замісників, як далі описується в даному документі. Подібним чином, алкільні групи, заміщені -OH, C₁-C₄ алкокси або NR^xR^y можуть бути названі як “гідроксіалкіл”, “алкоксіалкіл” або “аміноалкіл”, який в кожному випадку має зазначену кількість атомів карбону.

В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, алкільні та флуоралкільні групи є необов'язково заміщеними одним або декількома необов'язковими замісниками, та переважно від 1 до 4, від 1 до 3, або від 1 до 2 необов'язковими замісниками.

“Алкілен” як використовується в даному документі стосується дивалентної вуглеводневої групи, яка містить конкретну кількість атомів карбону, яка може зв'язувати дві інші групи разом. Такі групи можуть стосуватися таких як, наприклад, C₁-C₆ алкілен, C₁-C₄ алкілен, C₁-C₂ алкілен, тощо. Де зазначено, алкілен, крім того, може бути заміщеним іншими групами та може включати один або більше ступенів ненасиченості (тобто, алкеніленовий або алкініленовий фрагмент) або кільця. Відкриті валентності алкілену не повинні знаходитись на протилежних кінцях ланцюга. Розгалужені алкіленові групи, які можуть включати -CH(Me)-, -CH₂CH(Me)- та -C(Me)₂-, також є включеними в межі обсягу терміну алкілени. Коли алкіленова група є описаною як необов'язково заміщена, замісники включають ті, які описані в даному документі. Наприклад, C₁-C₂ алкілен може являти собою метилен або етилен.

“Алкокси” стосується одновалентної -O-алкільної групи, де алкільна частина має конкретну кількість атомів карбону. Алкокси групи, як правило, містять від 1 до 8 атомів карбону (“C₁-C₈ алкокси”), або від 1 до 6 атомів карбону (“C₁-C₆ алкокси”), або від 1 до 4 атомів карбону (“C₁-C₄ алкокси”). Наприклад, C₁-C₄ алкокси включає метокси, етокси, ізопропокси, трет-бутокси (тобто, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃), та подібні. Алкокси групи можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома атомами галогену, та, зокрема, одним або декількома атомами флуору, аж до загальної кількості атомів гідрогену, присутньої в алкільній частині. Такі групи є названими як “галогеналкокси” (або, коли флуориновані, більш конкретно як “флуоралкокси”) групи, які мають конкретну кількість атомів карбону, та є заміщеними одним або декількома галогеновими замісниками. Як правило, такі групи містять 1-6 атомів карбону, переважно 1-4 атомів карбону, та іноді 1-2 атомів карбону, та 1, 2 або 3 атомів галогену (тобто, “C₁-C₆ галогеналкокси”, “C₁-C₄ галогеналкокси” або “C₁-C₂ галогеналкокси”). Більш конкретно, флуориновані алкокси групи можуть, зокрема, називатися як “флуоралкокси” групи, наприклад, C₁-C₆, C₁-C₄ або C₁-C₂ флуоралкокси групи, які є, як правило, заміщеними, 1, 2 або 3 атомами флуору. Таким чином, C₁-C₄ флуоралкокси включає, але не обмежується цим, трифлуорметокси (-OCF₃), дифлуорметокси (-OCF₂H), флуорметокси (-OCFH₂), дифлуоретокси (-OCH₂CHF₂), та подібні.

“Циклоалкіл” стосується неароматичної, насиченої карбоциклічної кільцевої системи, яка містить конкретну кількість атомів карбону, яка може бути моноциклічною, спіроциклічною, місточною або анельованою біциклічною або поліциклічною кільцевою системою, яка є зв'язаною з основною молекулою через атом карбону циклоалкільного кільця. Як правило, циклоалкільні групи за винаходом містять від 3 до 8 атомів карбону (“C₃-C₈ циклоалкіл”), переважно від 3 до 7 атомів карбону (“C₃-C₇ циклоалкіл”) або від 3 до 6 атомів карбону (“C₃-C₆ циклоалкіл”). Ілюстративні приклади циклоалкільних кілець включають, наприклад, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, та подібні. Циклоалкільні групи можуть бути необов'язково заміщеними, незаміщеними або заміщеними групами, описаними в даному документі.

Терміни “гетероцикліл” або “гетероциклічний” використовуються взаємозамінно в даному документі по відношенню до неароматичної, насиченої кільцевої системи, що містить конкретну кількість кільцевих атомів, включаючи, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, O та S, як кільцевий член, де кільцеві S атоми є необов'язково заміщеними однією або двома оксо групами (тобто, S(O)_q, де q дорівнює 0, 1 або 2), та де гетероциклічне кільце є з'єднаним з основною молекулою через кільцевий атом, який може бути C або N. Де конкретно зазначено, такі гетероциклічні кільця можуть бути частково ненасиченими. Гетероаліциклічні кільця включають кільця, які є спіроциклічними, містчковими, або анельованими з одним або більше

іншими гетероаліциклічними або карбоциклічними кільцями, де такі спіроциклічні, місточкові або анельовані кільця можуть самі по собі бути насиченими, частково ненасиченими або ароматичними до ступеня ненасиченості або ароматичності, що має хімічний сенс, за умови, що точка приєднання до основної молекули є атомом гетероциклічної частини кільцевої системи. Переважно, гетероциклічні кільця містять від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S(O)_q, як кільцеві члени, та більш переважно від 1 до 2 кільцевих гетероатомів, за умови, що такі гетероциклічні кільця не містять два суміжних атоми кисню.

Гетероаліциклічні групи є незаміщеними або заміщеними прийнятними групами замісників, як описується в даному документі. Такі замісники можуть бути присутніми на гетероциклічному кільці, приєднаному до основної молекули, або на спіроциклічному, місточковому або анельованому кільці, приєднаному до нього. До того ж, кільцеві атоми N необов'язково є заміщеними групами, прийнятними для аміну, наприклад, алкіл, ацил, карбамоїл, сульфоніл, тощо.

Гетероцикли, як правило, включають 3-8 членні гетероциклічні групи, більш переважно 4-7 або 4-6 членні гетероциклічні групи, відповідно до визначення в даному документі.

Ілюстративні приклади насичених гетероциклів включають, але не обмежуються цим:



Оксиран
(оксираніл)



Тіаран
(тіараніл)



Азиридин
(азиридиніл)



Оксетан
(оксетаніл)



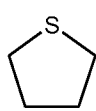
Тіатан
(тіатаніл)



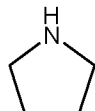
Азетидин
(азетидиніл)



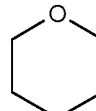
Тетрагідрофуран
(тетрагідрофураніл)



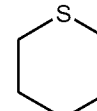
Тетрагідротіофен
(тетрагідротіофеніл)



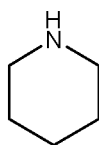
Піролідин
(піролідиніл)



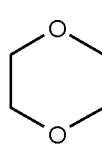
Тетрагідропіран
(тетрагідропіраніл)



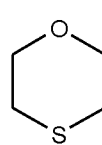
Тетрагідротіопіран
(тетрагідротіопіраніл)



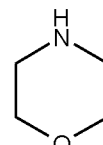
Піперидин
(піперидиніл)



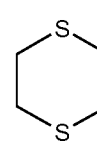
1,4-діоксан
(1,4-діоксаніл)



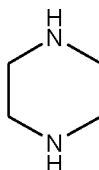
1,4-оксатіан
(1,4-оксатіаніл)



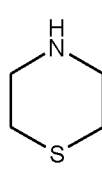
Морфолін
(морфолініл)



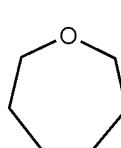
1,4-дитіан
(1,4-дитіаніл)



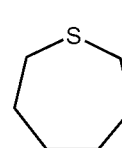
Піперазин
(піперазиніл)



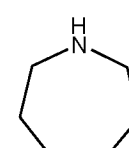
1,4-азатіан
(1,4-азатіаніл)



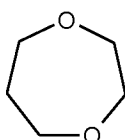
Оксепан
(оксепаніл)



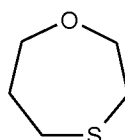
Тієпан
(тієпаніл)



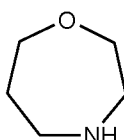
Азепан
(азепаніл)



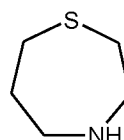
1,4-діоксепан
(1,4-діоксепаніл)



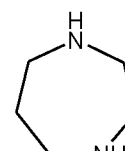
1,4-оксатієпан
(1,4-оксатієпаніл)



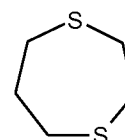
1,4-оксаазепан
(1,4-оксаазепаніл)



1,4-тієазепан
(1,4-тієазепаніл)



1,4-діазепан
(1,4-діазепаніл)



1,4-дитієпан
(1,4-дитієпаніл)

В деяких варіантах здійснення, гетероаліциклічні групи містять 3-8 кільцевих членів,

включаючи як карбон, так і некарбонові гетероатоми, та часто 4-7 або 4-6 кільцевих членів. В певних переважних варіантах здійснення, групи замісників, які включають 4-7-членні гетероцикли, вибирають з азетидинільного, піролідинільного, піперидинільного, піперазинільного, азепанільного, діазепанільного, оксетанільного, тетрагідрофуранільного, тетрагідропіранільного, тетрагідротіопіранільного, морфолінільного та тіоморфолінільного кілець, кожне з яких є необов'язково заміщеним, як описується в даному документі, в тій мірі, як таке заміщення матиме хімічний сенс.

В деяких варіантах здійснення представленого винаходу, циклоалкільні та гетероциклічні групи є необов'язково заміщеними одним або декількома необов'язковими замісниками, як описується в даному документі.

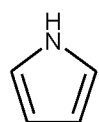
Зрозуміло, що не більше ніж два атоми N, O або S є зазвичай зв'язаними послідовно, за виключенням, коли оксо група є приєднаною до S, утворюючи сульфонільну групу, або у випадку певних гетероароматичних кілець, таких як триазол, тетразол, оксадіазол, тіадіазол, триазин, та подібні.

"Арил" або "ароматичний" стосується необов'язково заміщених моноциклічних або анельованих біциклічних або поліциклічних кільцевих систем, які мають добре відомі характеристики ароматичності, при якій щонайменше одне кільце містить повністю кон'юговану пі-електронну систему. Як правило, арильні групи містять від 6 до 20 атомів карбону ("C₆-C₂₀ арил") як кільцевих членів, переважно від 6 до 14 атомів карбону ("C₆-C₁₄ арил") або більш переважно, від 6 до 12 атомів карбону ("C₆-C₁₂ арил"). Анельовані арильні групи можуть включати арильне кільце (наприклад, фенільне кільце), анельоване з іншим арильним або гетероарильним кільцем, або анельоване з насиченим або частково ненасиченим карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, за умови, що точка приєднання до основної молекули на таких анельованих кільцевих системах є атомом ароматичної частини кільцевої системи. Приклади, без обмеження, арильних груп включають феніл, біфеніл, нафтил, антраценіл, фенантреніл, інданіл, інденіл та тетрагідронафтил. Арильна група є незаміщеною або заміщеною, як описано далі в даному документі.

Аналогічним чином, "гетероарил" або "гетероароматичний" стосуються моноциклічних або анельованих біциклічних або поліциклічних кільцевих систем, які мають добре відомі характеристики ароматичності, які містять конкретну кількість кільцевих атомів, як визначено вище як "арил", які включають, щонайменше, один гетероатом, вибраний з N, O та S, як кільцевий член в ароматичному кільці. Включення гетероатому дозволяє ароматичність в 5-членних кільцях, а також 6-членних кільцях. Як правило, гетероарильні групи містять від 5 до 12 кільцевих атомів ("5-12 членний гетероарил"), та більш переважно від 5 до 10 кільцевих атомів ("5-10 членний гетероарил"). Гетероарильні кільця є приєднаними до основної молекули через кільцевий атом гетероароматичного кільця, таким чином, що ароматичність зберігається. Таким чином, 6-членні гетероарильні кільця можуть бути приєднаними до основної молекули через кільцевий C атом, тоді як 5-членні гетероарильні кільця можуть бути приєднаними до основної молекули через кільцевий C або N атом. Гетероарильні групи також можуть бути анельованими з іншим арильним або гетероарильним кільцем, або анельованим з насиченим або частково ненасиченим карбоциклічним або гетероциклічним кільцем, за умови, що точка приєднання до основної молекули на таких анельованих кільцевих системах являє собою атом гетероароматичної частини кільцевої системи. Приклади незаміщених гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними, піразол, триазол, ізоксазол, оксазол, тіазол, тіадіазол, імідазол, піридин, піразин, індазол та бензімідазол. Додаткові гетероарильні групи включають пірол, фуран, тіофен, оксадіазол, тетразол, піридазин, піримідин, бензофуран, бензотіофен, індол, хінолін, ізохінолін, пурин, триазин, нафтиридин та карбазол. В частих варіантах здійснення, 5- або 6-членний гетероарильні групи являють собою піразольне, триазольне, ізоксазольне, оксазольне, тіазольне, тіадіазольне, імідазольне, піридинове або піразинове кільця. Гетероарильна група є незаміщеною або заміщеною як додатково описується в даному документі.

Арильні та гетероарильні фрагменти, описані в даному документі, як необов'язково заміщені, можуть бути заміщеними одним або декількома групами замісників, які незалежно вибирають, якщо не зазначено інше. Загальна кількість груп замісників може дорівнювати загальній кількості атомів гідрогену на арильному, гетероарильному або гетероциклічному фрагменті, де ступінь такого заміщення має хімічний сенс, та зберігається ароматичність у випадку арильних та гетероарильних кілець. Необов'язково заміщені арильні або гетероарильні групи, як правило, містять від 1 до 5 необов'язкових замісників, іноді, від 1 до 4 необов'язкових замісників, переважно від 1 до 3 необов'язкових замісників, або більш переважно від 1 до 2 необов'язкових замісників, як описується в даному документі.

Приклади моноциклічних гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними:



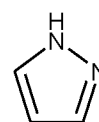
Пірол
(піроліл)



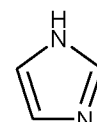
Фуран
(фураніл)



Тіофен
(тіофеніл)



Піразол
(піразоліл)



Імідазол
(імідазоліл)



Ізоксазол
(ізоксазоліл)



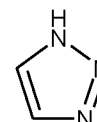
Оксазол
(оксазоліл)



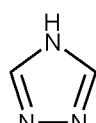
Ізотіазол
(ізотіазоліл)



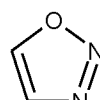
Тіазол
(тіазоліл)



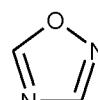
1,2,3-триазол
(1,2,3-триазоліл)



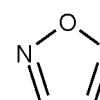
1,3,4-триазол
(1,3,4-триазоліл)



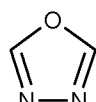
1-окса-2,3-діазол
(1-окса-2,3-діазоліл)



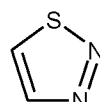
1-окса-2,4-діазол
(1-окса-2,4-діазоліл)



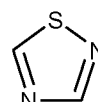
1-окса-2,5-діазол
(1-окса-2,5-діазоліл)



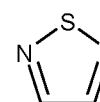
1-окса-3,4-діазол
(1-окса-3,4-діазоліл)



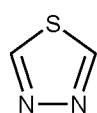
1-тіа-2,3-діазол
(1-тіа-2,3-діазоліл)



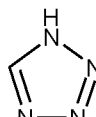
1-тіа-2,4-діазол
(1-тіа-2,4-діазоліл)



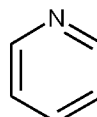
1-тіа-2,5-діазол
(1-тіа-2,5-діазоліл)



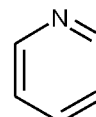
1-тіа-3,4-діазол
(1-тіа-3,4-діазоліл)



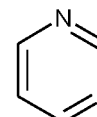
Тетразол
(тетразоліл)



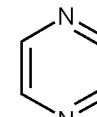
Піридин
(піридиніл)



Піридазин
(піридазиніл)

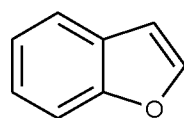


Піримідин
(піримідиніл)

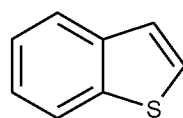


Піразин
(піразиніл)

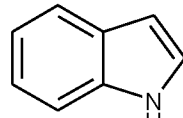
Ілюстративні приклади анельованих гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим:



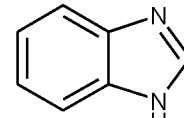
Бензофуран
(бензофураніл)



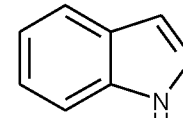
Бензотіофен
(бензотіофеніл)



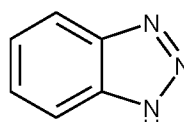
Індол
(індоліл)



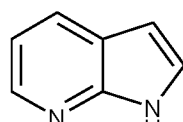
Бензімідазол
(бензімідазоліл)



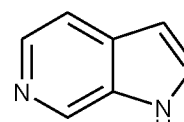
Індазол
(індазоліл)



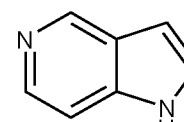
Бензотриазол
(бензотриазоліл)



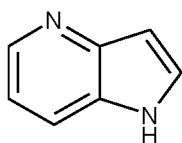
піроло[2,3-b]піридин
(піроло[2,3-b]піридиніл)



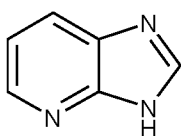
піроло[2,3-c]піридин
(піроло[2,3-c]піридиніл)



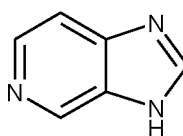
піроло[3,2-c]піридин
(піроло[3,2-c]піридиніл)



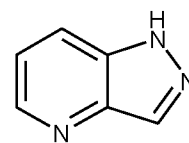
піроло[3,2-*b*]піридин
(піроло[3,2-*b*]піридиніл)



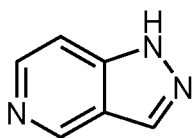
імідазо[4,5-*b*]піридин
(імідазо[4,5-*b*]піридиніл)



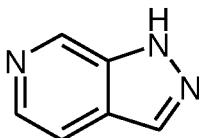
імідазо[4,5-*c*]піридин
(імідазо[4,5-*c*]піридиніл)



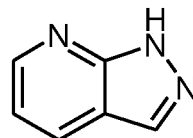
піразоло[4,3-*d*]піридин
(піразоло[4,3-*d*]піридиніл)



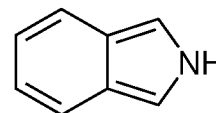
піразоло[4,3-*c*]піридин
(піразоло[4,3-*c*]піридиніл)



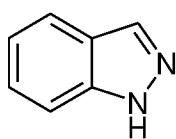
піразоло[3,4-*c*]піридин
(піразоло[3,4-*c*]піридиніл)



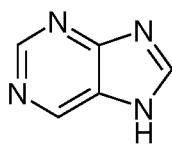
піразоло[3,4-*b*]піридин
(піразоло[3,4-*b*]піридиніл)



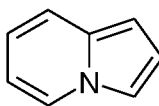
Ізоіндол
(ізоіндоліл)



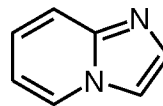
Індазол
(індазоліл)



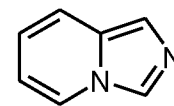
Пурин
(пуриніл)



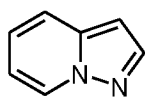
Індолізин
(індолізиніл)



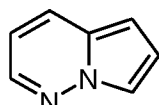
імідазо[1,2-*a*]піридин
(імідазо[1,2-*a*]піридиніл)



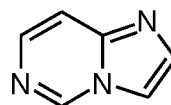
імідазо[1,5-*a*]піридин
(імідазо[1,5-*a*]піридиніл)



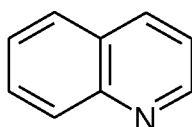
піразоло[1,5-*a*]піридин
(піразоло[1,5-*a*]піридиніл)



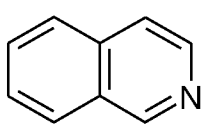
піроло[1,2-*b*]піридазин
(піроло[1,2-*b*]піридазиніл)



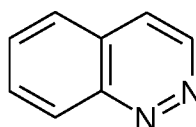
імідазо[1,2-*c*]піримідин
(імідазо[1,2-*c*]піримідиніл)



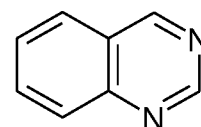
Хінолін
(хінолініл)



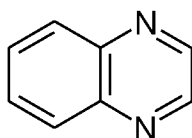
Ізохінолін
(ізохінолініл)



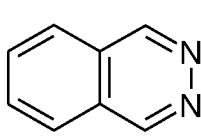
Цинолін
(цинолініл)



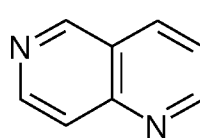
Хіназолін
(азахіназолін)



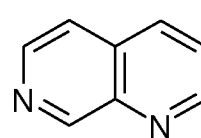
Хіноксалін
(хіноксалініл)



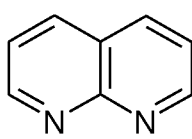
Фталазин
(фталазиніл)



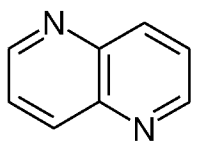
1,6-нафтиридин
(1,6-нафтиридиніл)



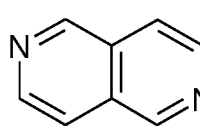
1,7-нафтиридин
(1,7-нафтиридиніл)



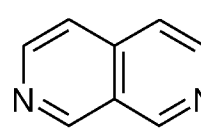
1,8-нафтиридин
(1,8-нафтиридиніл)



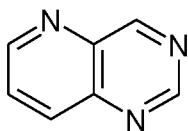
1,5-нафтиридин
(1,5-нафтиридиніл)



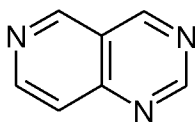
2,6-нафтиридин
(2,6-нафтиридиніл)



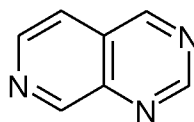
2,7-нафтиридин
(2,7-нафтиридиніл)



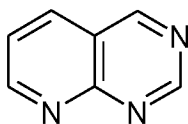
піридо[3,2-d]піримідин
(піридо[3,2-d]піримідиніл)



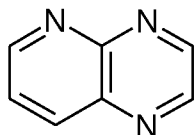
піридо[4,3-d]піримідин
(піридо[4,3-d]піримідиніл)



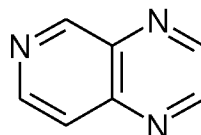
піридо[3,4-d]піримідин
(піридо[3,4-d]піримідиніл)



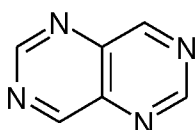
піридо[2,3-d]піримідин
(піридо[2,3-d]піримідиніл)



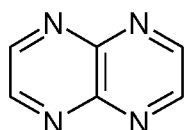
піридо[2,3-b]піразин
(піридо[2,3-b]піразиніл)



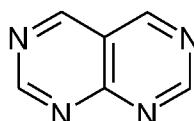
піридо[3,4-b]піразин
(піридо[3,4-b]піразиніл)



піримідо[5,4-d]піримідин
(піримідо[5,4-d]піримідиніл)



піразино[2,3-b]піразин
(піразино[2,3-b]піразиніл)



піримідо[4,5-d]піримідин
(піримідо[4,5-d]піримідиніл)

"Гідрокси" стосується OH групи.

5 "Ціано" стосується $-C\equiv N$ групи.

"Незаміщений аміно" стосується групи $-NH_2$. Коли аміно є описаним як заміщений або не обов'язково заміщений, термін включає групи форми $-NR^xR^y$, де кожен або R^x та R^y є визначеним так, як додатково описується в даному документі. Наприклад, "алкіламіно" стосується групи $-NR^xR^y$, де один з R^x та R^y являє собою алкільний фрагмент, та інший являє собою H, та "діалкіламіно" стосується $-NR^xR^y$ в якому обидва R^x та R^y являють собою алкільні фрагменти, де алкільні фрагменти, які мають конкретну кількість атомів карбону (наприклад, $-NH-C_1-C_4$ алкіл або $-N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$). Буде зрозуміло, що NR^xR^y , коли використовується, загалом стосується аміно замісників (наприклад, $NR^{10}R^{11}$, як частина не обов'язкового замісника група R^5 або $NR^{14}R^{15}$, як частина не обов'язкового замісника групи R^{13}), як визначається формулою

15 винаходу.
"Галоген" або "атом галогену" стосується фтору, хлору, бром та йоду (F, Cl, Br, I). Переважно, галоген стосується фтору або хлору (F або Cl).

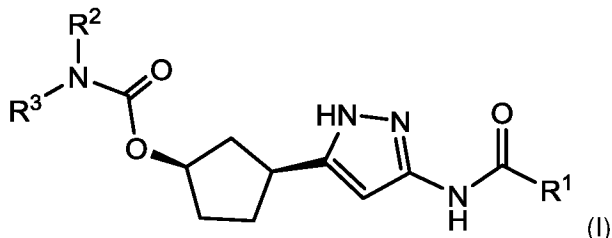
"Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що далі описана подія або обставина може, але не є необхідною, відбутися, та опис включає приклади, де подія або обставина

20 здійснюється, та приклади, в яких не здійснюється.
Терміни "необов'язково заміщений" та "заміщений або незаміщений" використовуються взаємозамінно, щоб продемонструвати, що конкретна група, яка є описаною, може не мати негідрогенних замісників (тобто, незаміщена), або група може мати один або більше негідрогенних замісників (тобто, заміщена). Якщо не вказане інше, загальна кількість замісників, що можуть бути присутніми, дорівнює кількості H атомів, присутніх в незаміщеній формі групи, яка описується. Коли необов'язковий замісник є приєднаним за рахунок подвійного зв'язку, такого як оксо ($=O$) замісник, група займає дві доступні валентності, таким чином загальна кількість інших замісників, що є включеними, є зменшеною на два. У випадку, коли необов'язкові замісники вибирають незалежно з переліку альтернатив, вибрані групи є однаковими або

30 різними. Протягом усього розкриття, буде зрозуміло, що кількість та природа необов'язкових груп замісників будуть обмежені настільки, наскільки такі заміщення мають хімічний сенс.
Часто, група, описана в даному документі, як необов'язково заміщена "однією або декількома" групами замісників є необов'язково заміщеною від 1 до 4, переважно необов'язково заміщеною від 1 до 3, та більш переважно необов'язково заміщеною від 1 до 2 такими замісниками. Включення в даний документ, що група є "необов'язково заміщеною одним або

заміщений від 1 до 4,” “необов’язково заміщений від 1 до 3”, “необов’язково заміщений від 1 до 2”, “необов’язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма”, необов’язково заміщений одним, двома або трьома” або “необов’язково заміщений одним або двома” таких необов’язкових груп замісників.

В одному аспекті, винахід передбачає сполуку формули (I):



або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

R¹ являє собою -L¹-(5-10 членний гетероарил) або -L¹-(C₆-C₁₂ арил), де зазначений 5-10 членний гетероарил або C₆-C₁₂ арил є необов’язково заміщений одним або декількома R⁴;

R² та R³ незалежно являють собою H, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ флуоралкіл, -L²-(C₃-C₇ циклоалкіл) або -L²-(4-7 членний гетероцикл), де кожен зазначений C₁-C₆ алкіл та C₁-C₆ флуоралкіл є необов’язково заміщений одним або декількома R⁵ та кожен зазначений C₃-C₇ циклоалкіл та 4-7 членний гетероцикл є необов’язково заміщений одним або декількома R⁶; або

R² та R³, взяті разом з N-атомом, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-6 членний гетероцикл, який необов’язково містить додатковий гетероатом, вибраний з O, N(R⁷) та S(O)_q, як кільцевий член, де зазначений 4-6 членний гетероцикл є необов’язково заміщений одним або декількома R⁸;

кожен L¹ та L² незалежно являє собою зв’язок або C₁-C₂ алкілен, необов’язково заміщений одним або декількома R⁹;

кожен R⁴ незалежно являє собою F, Cl, OH, CN, NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ флуоралкіл, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ флуоралкокси, C₃-C₈ циклоалкіл, C(O)NR¹⁰R¹¹, SO₂R¹², SO(=NH)R¹² або SO₂NR¹⁰R¹¹, де кожен C₁-C₄ алкіл та C₁-C₄ флуоралкіл є необов’язково заміщений одним або декількома R¹³;

кожен R⁵ незалежно являє собою OH, C₁-C₄ алкокси або NR¹⁰R¹¹;

кожен R⁶ незалежно являє собою F, OH, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ флуоралкіл, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ флуоралкокси або NR¹⁰R¹¹, де кожен C₁-C₄ алкіл та C₁-C₄ флуоралкіл є необов’язково заміщений одним або декількома R¹³;

R⁷ являє собою H, C₁-C₄ алкіл або C(O)-C₁-C₄ алкіл;

кожен R⁸ незалежно являє собою F, OH, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкокси або CN;

кожен R⁹ незалежно являє собою F, OH або C₁-C₂ алкіл;

кожен R¹⁰ та R¹¹ незалежно являє собою H або C₁-C₄ алкіл;

кожен R¹² являє собою C₁-C₄ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл;

кожен R¹³ незалежно являє собою OH, C₁-C₄ алкокси або NR¹⁴R¹⁵;

кожен R¹⁴ та R¹⁵ незалежно являє собою H або C₁-C₄ алкіл; та

q дорівнює 0, 1 або 2.

Сполуки формули (I) характеризуються суп-закономірністю між групами замісників в 1- та 3-положенні цикlopentильного кільця. Сполуки формули (I) можуть бути присутніми як один енантіомер, який має суп-відносну конфігурацію в 1- та 3-положеннях (тобто, (1R,3S) або (1S,3R)) або як суміш з суп енантіомерних форм, наприклад, рацемічна суміш з (1R,3S) та (1S,3R).

В сполуках формули (I), R¹ являє собою -L¹-(5-10 членний гетероарил) або -L¹-(C₆-C₁₂ арил), де зазначений 5-10 членний гетероарил або C₆-C₁₂ арил є необов’язково заміщений одним або декількома R⁴.

В деяких варіантах здійснення, R¹ являє собою -L¹-(5-10 членний гетероарил), де зазначений 5-10 членний гетероарил є необов’язково заміщений одним або декількома R⁴. В деяких таких варіантах здійснення, зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою піразоліл, триазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл, індазоліл або бензімідазоліл, де зазначений 5-10 членний гетероарил є необов’язково заміщений одним або декількома R⁴. В певних варіантах здійснення, зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою піразоліл або триазоліл, необов’язково заміщений одним або декількома R⁴. В конкретних варіантах здійснення, зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою піразоліл,

необов'язково заміщений одним або декількома R^4 . В інших варіантах здійснення, зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою триазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома R^4 . В інших варіантах здійснення, зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл, індазоліл або бензімідазоліл, де зазначений 5-10 членний гетероарил є необов'язково заміщений одним або декількома R^4 . В певних варіантах здійснення, зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою ізоксазоліл або оксазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома R^4 . В конкретних варіантах здійснення, зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою ізоксазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома R^4 . В інших варіантах здійснення, зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою тіазоліл, тіадіазоліл або імідазоліл, де зазначений 5-10 членний гетероарил є необов'язково заміщений одним або декількома R^4 . В ще інших варіантах здійснення, зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою піридиніл, піразиніл, індазоліл або бензімідазоліл, де зазначений 5-10 членний гетероарил є необов'язково заміщений одним або декількома R^4 . В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, зазначений 5-10 членний гетероарил є необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^4 . В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, зазначений 5-10 членний гетероарил є необов'язково заміщений одним або двома R^4 .

В інших варіантах здійснення, R^1 являє собою $-L^1-(C_6-C_{12} \text{ арил})$, де зазначений C_6-C_{12} арил є необов'язково заміщений одним або декількома R^4 . В деяких таких варіантах здійснення, зазначений C_6-C_{12} арил являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома R^4 . В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, зазначений C_6-C_{12} арил є необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^4 . В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, зазначений C_6-C_{12} арил є необов'язково заміщений одним або двома R^4 .

В сполуках формули (I), L^1 являє собою зв'язок або C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним або декількома R^9 . В деяких таких варіантах здійснення, зазначений L^1 являє собою зв'язок або C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^9 . В деяких таких варіантах здійснення, L^1 являє собою зв'язок або C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним або двома R^9 . В деяких таких варіантах здійснення, L^1 являє собою зв'язок, метилен або етилен. В деяких таких варіантах здійснення, L^1 являє собою зв'язок або метилен. В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, L^1 являє собою зв'язок. В інших варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, L^1 являє собою C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним або декількома R^9 . В деяких таких варіантах здійснення, зазначений L^1 являє собою C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^9 . В деяких таких варіантах здійснення, зазначений L^1 являє собою C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним або двома R^9 . В деяких таких варіантах здійснення, L^1 являє собою метилен або етилен (тобто, $-CH_2$ або $-CH_2CH_2-$). В певних варіантах здійснення, L^1 являє собою метилен.

В сполуках формули (I), R^2 та R^3 незалежно являють собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 флуоралкіл, $-L^2-(C_3-C_7 \text{ циклоалкіл})$ або $-L^2-(4-7 \text{ членний гетероцикліл})$, де кожен зазначений C_1-C_6 алкіл та C_1-C_6 флуоралкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^5 , та кожен зазначений C_3-C_7 циклоалкіл та 4-7 членний гетероцикліл є необов'язково заміщений одним або декількома R^6 ; або R^2 та R^3 , взяті разом з N-атомом, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-6 членний гетероцикліл який необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з O, N(R^7) та S(O)_q як кільцевий член, де зазначений 4-6 членний гетероцикліл є необов'язково заміщений одним або декількома R^8 .

В деяких варіантах здійснення, R^2 та R^3 незалежно являють собою H, C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 флуоралкіл, $-L^2-(C_3-C_7 \text{ циклоалкіл})$ або $-L^2-(4-7 \text{ членний гетероцикліл})$, де кожен зазначений C_1-C_6 алкіл та C_1-C_6 флуоралкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^5 , та кожен зазначений C_3-C_7 циклоалкіл та 4-7 членний гетероцикліл є необов'язково заміщений одним або декількома R^6 . В деяких таких варіантах здійснення, зазначений C_1-C_6 алкіл та C_1-C_6 флуоралкіл є необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^5 , та кожен зазначений C_3-C_7 циклоалкіл та 4-7 членний гетероцикліл є необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^6 . В деяких таких варіантах здійснення, зазначений C_1-C_6 алкіл та C_1-C_6 флуоралкіл є необов'язково заміщений одним або двома R^5 , та кожен зазначений C_3-C_7 циклоалкіл та 4-7 членний гетероцикліл є необов'язково заміщений одним або двома R^6 .

В деяких варіантах здійснення, R^2 та R^3 незалежно являють собою H, C_1-C_6 алкіл або C_1-C_6 флуоралкіл, де кожен зазначений C_1-C_6 алкіл та C_1-C_6 флуоралкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^5 . В деяких таких варіантах здійснення, кожен зазначений C_1-C_6 алкіл та C_1-C_6 флуоралкіл є необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^5 . В деяких таких варіантах здійснення, кожен зазначений C_1-C_6 алкіл та C_1-C_6 флуоралкіл є необов'язково

заміщений одним або двома R^5 . В конкретних варіантах здійснення, R^2 та R^3 незалежно являють собою H , C_1-C_6 алкіл або C_1-C_6 флуоралкіл. В конкретних варіантах здійснення, R^2 являє собою H , та R^3 являє собою C_1-C_6 алкіл або C_1-C_6 флуоралкіл. В конкретних варіантах здійснення, R^2 являє собою H та R^3 являє собою CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$ або $C(CH_3)_3$.

В інших варіантах здійснення, R^2 та R^3 незалежно являють собою H , $-L^2-(C_3-C_7$ циклоалкіл) або $-L^2-(4-7$ членний гетероциклі), де кожен зазначений C_3-C_7 циклоалкіл та $4-7$ членний гетероциклі є необов'язково заміщений одним або декількома R^6 . В деяких таких варіантах здійснення, R^2 являє собою H та R^3 являє собою $-L^2-(C_3-C_7$ циклоалкіл) або $-L^2-(4-7$ членний гетероциклі), де кожен зазначений C_3-C_7 циклоалкіл та $4-7$ членний гетероциклі є необов'язково заміщений одним або декількома R^6 . В конкретних варіантах здійснення, R^2 являє собою H , та R^3 являє собою $-L^2-(C_3-C_7$ циклоалкіл), де зазначений C_3-C_7 циклоалкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^6 . В деяких варіантах здійснення, кожного із зазначеного вище, кожен зазначений C_3-C_7 циклоалкіл та $4-7$ членний гетероциклі є необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^6 . В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, кожен зазначений C_3-C_7 циклоалкіл та $4-7$ членний гетероциклі є необов'язково заміщений одним або двома R^6 . В деяких таких варіантах здійснення, кожен R^6 являє собою CH_3 .

В сполуках формули (I), L^2 являє собою зв'язок або C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним або декількома R^9 . В деяких таких варіантах здійснення, зазначений L^2 являє собою зв'язок або C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^9 . В деяких таких варіантах здійснення, L^2 являє собою зв'язок або C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним або двома R^9 . В деяких таких варіантах здійснення, L^2 являє собою зв'язок, метилен або етилен. В деяких таких варіантах здійснення, L^2 являє собою зв'язок або метилен. В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, L^2 являє собою зв'язок. В інших варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, L^2 являє собою C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним або декількома R^9 . В деяких таких варіантах здійснення L^2 являє собою C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^9 . В деяких таких варіантах здійснення L^2 являє собою C_1-C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним або двома R^9 . В деяких таких варіантах здійснення, L^2 являє собою метилен або етилен (тобто, $-CH_2$ або $-CH_2CH_2-$). В певних варіантах здійснення, L^2 являє собою метилен.

В деяких варіантах здійснення, R^2 та R^3 , взяті разом з N -атомом, до якого вони є приєднаними, утворюють $4-6$ членний гетероциклі, який необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з O , $N(R^7)$ та $S(O)_q$ як кільцевий член, де зазначений $4-6$ членний гетероциклі є необов'язково заміщений одним або декількома R^8 , та де q дорівнює 0 , 1 або 2 . В деяких таких варіантах здійснення, зазначений $4-6$ членний гетероциклі є необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^8 . В деяких таких варіантах здійснення, зазначений $4-6$ членний гетероциклі є необов'язково заміщений одним або двома R^8 .

В деяких таких варіантах здійснення, R^2 та R^3 , взяті разом з N -атомом, до якого вони є приєднаними, утворюють необов'язково заміщений, $4-6$ членний гетероциклі, який необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з O , $N(R^7)$ та $S(O)_q$ як кільцевий член, де зазначений $4-6$ членний гетероциклі являє собою азетидині, піролідині, піперидині, піперазині, морфоліні або тіоморфоліні, де кожен є необов'язково заміщений одним або декількома R^8 . В деяких таких варіантах здійснення, R^2 та R^3 , взяті разом з N -атомом, до якого вони є приєднаними, утворюють азетидині або піролідині, кожен необов'язково заміщений одним або декількома R^8 . В конкретних варіантах здійснення, R^2 та R^3 , взяті разом з N -атомом, до якого вони є приєднаними, утворюють азетидині, необов'язково заміщений одним або декількома R^8 . В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, зазначений $4-6$ членний гетероциклі є необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^8 . В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, зазначений $4-6$ членний гетероциклі є необов'язково заміщений одним або двома R^8 . В деяких таких варіантах здійснення, кожен R^8 являє собою CH_3 .

В сполуках формули (I), кожен R^4 незалежно являє собою F , Cl , OH , CN , $NR^{10}R^{11}$, C_1-C_4 алкіл, C_1-C_4 флуоралкіл, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 флуоралкокси, C_3-C_8 циклоалкіл, $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ або $SO_2NR^{10}R^{11}$, де кожен C_1-C_4 алкіл та C_1-C_4 флуоралкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^{13} . В деяких варіантах здійснення, кожен R^4 незалежно являє собою C_1-C_4 алкіл або C_1-C_4 алкокси, де кожен C_1-C_4 алкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^{13} . В деяких таких варіантах здійснення, кожен R^{13} являє собою OCH_3 . В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, кожен C_1-C_4 алкіл та C_1-C_4 флуоралкіл є необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R^{13} . В деяких варіантах здійснення

кожного із зазначеного вище, кожен C₁-C₄ алкіл та C₁-C₄ флуоралкіл є необов'язково заміщений одним або двома R¹³. В конкретних варіантах здійснення, кожен R⁴ (або R⁴, заміщений R¹³) незалежно являє собою CH₃, OCH₃ або CH₂OCH₃.

В сполуках формули (I), кожен R⁵ незалежно являє собою OH, C₁-C₄ алкокси або NR¹⁰R¹¹. В деяких таких варіантах здійснення, кожен R⁵ незалежно являє собою OH, OCH₃, NH₂, NHCH₃ або N(CH₃)₂.

В сполуках формули (I), кожен R⁶ незалежно являє собою F, OH, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ флуоралкіл, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ флуоралкокси або NR¹⁰R¹¹, де кожен C₁-C₄ алкіл та C₁-C₄ флуоралкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R¹³. В деяких варіантах здійснення, кожен R⁶ незалежно являє собою C₁-C₄ алкіл або C₁-C₄ алкокси, де кожен C₁-C₄ алкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R¹³. В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, кожен C₁-C₄ алкіл є необов'язково заміщений одним, двома, трьома або чотирма R¹³. В деяких варіантах здійснення кожного із зазначеного вище, кожен C₁-C₄ алкіл є необов'язково заміщений одним або двома R¹³. В деяких таких варіантах здійснення, R¹³ являє собою CH₃ або OCH₃. В конкретних варіантах здійснення, кожен R⁶ незалежно являє собою CH₃, OCH₃ або CH₂OCH₃. В конкретних варіантах здійснення, кожен R⁶ незалежно являє собою CH₃.

В сполуках формули (I), R⁷ являє собою H, C₁-C₄ алкіл або C(O)-C₁-C₄ алкіл. В деяких варіантах здійснення, R⁷ являє собою H, CH₃ або C(O)CH₃.

В сполуках формули (I), кожен R⁸ незалежно являє собою F, OH, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкокси або CN. В конкретних варіантах здійснення, кожен R⁸ незалежно являє собою F, OH, CH₃, OCH₃ або CN. В конкретних варіантах здійснення, кожен R⁸ являє собою CH₃.

В сполуках формули (I), кожен R⁹ незалежно являє собою F, OH або C₁-C₂ алкіл. В деяких варіантах здійснення, R⁹ являє собою F, OH або CH₃. В конкретних варіантах здійснення, R⁹ являє собою F, OH або CH₃. В деяких варіантах здійснення, L¹ та L² являють собою зв'язок або незаміщений C₁-C₂ алкілен, та R⁹ є відсутнім.

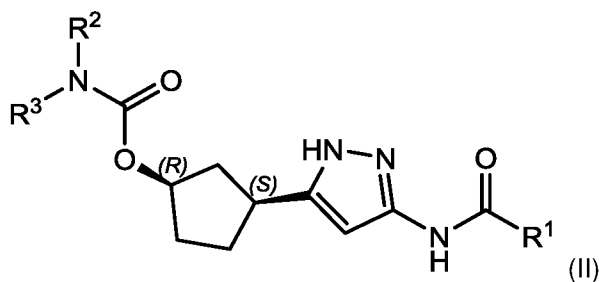
В сполуках формули (I), кожен R¹⁰ та R¹¹ незалежно являє собою H або C₁-C₄ алкіл. В конкретних варіантах здійснення, кожен R¹⁰ та R¹¹ незалежно являє собою H або CH₃.

В сполуках формули (I), кожен R¹² являє собою C₁-C₄ алкіл або C₃-C₆ циклоалкіл. В конкретних варіантах здійснення, кожен R¹² являє собою CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ або циклопропіл.

В сполуках формули (I), кожен R¹³ незалежно являє собою OH, C₁-C₄ алкокси або NR¹⁴R¹⁵. В конкретних варіантах здійснення, кожен R¹³ незалежно являє собою OH, OCH₃ або NR¹⁴R¹⁵, де R¹⁴ та R¹⁵ незалежно являють собою H або CH₃. В конкретних варіантах здійснення, кожен R¹³ незалежно являє собою OH, OCH₃, NH₂, NHCH₃ або N(CH₃)₂.

В сполуках формули (I), кожен R¹⁴ та R¹⁵ незалежно являє собою H або C₁-C₄ алкіл. В конкретних варіантах здійснення, R¹⁴ та R¹⁵ незалежно являють собою H або CH₃.

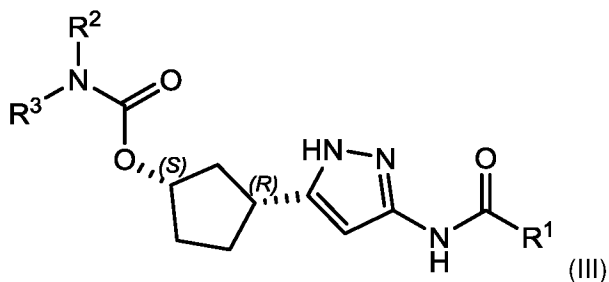
В деяких варіантах здійснення, сполука формули (I) має абсолютну стереохімію, як показано в формулі (II):



або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

R¹, R² та R³ є такими, як визначається для формули (I).

В деяких варіантах здійснення, сполука формули (I) має абсолютну стереохімію, як показано в формулі (III):



або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

R^1 , R^2 та R^3 є такими, як визначається для формули (I).

5 Сполуки формули (II) та (III) підтримують суп-закономірністю між групами замісників в 1- та 3-положенні цикlopентильного кільця, але є присутніми як енантіомер, зазначений в по суті енантіомерно чистій формі.

Кожен з аспектів та варіантів здійснення, описаних в даному документі стосовно формули (I) також можуть застосовуватись до сполук формули (II) або (III).

10 В деяких варіантах здійснення, винахід передбачає сполуки формули (I), (II) або (III), або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

R^1 являє собою $-L^1$ -(5-10 членний гетероарил), необов'язково заміщений одним або двома R^4 ;

15 R^2 та R^3 незалежно являють собою H, C_1 - C_6 алкіл, $-L^2$ -(C_3 - C_7 циклоалкіл), де зазначений C_3 - C_7 циклоалкіл є необов'язково заміщений одним R^6 ;

кожен L^1 та L^2 незалежно являє собою зв'язок або метилен;

кожен R^4 незалежно являє собою F, Cl, OH, CN, $NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 флуоралкіл, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 флуоралкокси, C_3 - C_8 циклоалкіл, $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ або $SO_2NR^{10}R^{11}$, де кожен C_1 - C_4 алкіл та C_1 - C_4 флуоралкіл є необов'язково заміщений одним R^{13} ;

20 кожен R^6 незалежно являє собою F, OH, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 флуоралкіл, C_1 - C_4 алкокси C_1 - C_4 флуоралкокси або $NR^{10}R^{11}$, де кожен C_1 - C_4 алкіл та C_1 - C_4 флуоралкіл є необов'язково заміщений одним R^{13} ;

кожен R^{10} та R^{11} незалежно являє собою H або C_1 - C_4 алкіл;

кожен R^{12} являє собою C_1 - C_4 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл; та

25 кожен R^{13} незалежно являє собою OH, C_1 - C_4 алкокси або $NR^{14}R^{15}$.

В інших варіантах здійснення, винахід передбачає сполуки формули (I), (II) або (III), або їх фармацевтично прийнятні солі, в яких:

R^1 являє собою $-L^1$ -(5-10 членний гетероарил), необов'язково заміщений одним або двома R^4 ;

30 R^2 та R^3 незалежно являють собою H, C_1 - C_6 алкіл або C_3 - C_7 циклоалкіл, необов'язково заміщений одним C_1 - C_4 алкіл;

L^1 незалежно являє собою зв'язок або метилен; та

кожен R^4 незалежно являє собою C_1 - C_4 алкіл, необов'язково заміщений OH або C_1 - C_4 алкокси.

35 В наступних варіантах здійснення, винахід передбачає сполуки формули (I), (II) або (III), або їх фармацевтично прийнятні солі, які мають дві або більше з наступних ознак:

R^1 являє собою $-L^1$ -(5-10 членний гетероарил), де зазначений 5-10 членний гетероарил є необов'язково заміщений одним або декількома R^4 ;

R^2 та R^3 незалежно являють собою H або C_1 - C_6 алкіл;

40 L^1 являє собою зв'язок або C_1 - C_2 алкілен;

кожен R^4 незалежно являє собою C_1 - C_4 алкіл, де кожен C_1 - C_4 алкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^{13} ;

кожен R^{13} незалежно являє собою OH, C_1 - C_4 алкокси або $NR^{14}R^{15}$; та

кожен R^{14} та R^{15} незалежно являє собою H або C_1 - C_4 алкіл.

45 В деяких таких варіантах здійснення, винахід передбачає сполуки формули (I), (II) або (III), або їх фармацевтично прийнятні солі, які мають дві або більше з наступних ознак:

R^1 являє собою $-L^1$ -(5-10 членний гетероарил), необов'язково заміщений одним або декількома R^4 , де зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою піразоліл;

R^2 являє собою H;

50 R^3 являє собою C_1 - C_6 алкіл, переважно C_1 - C_4 алкіл;

L^1 являє собою зв'язок;

кожен R^4 незалежно являє собою C_1 - C_4 алкіл, де кожен C_1 - C_4 алкіл є необов'язково

заміщений одним або декількома R^{13} ;

кожен R^{13} незалежно являє собою OH, OCH_3 або $NR^{14}R^{15}$; та

кожен R^{14} та R^{15} незалежно являє собою H або CH_3 .

В інших варіантах здійснення, винахід передбачає сполуки формули (I), (II) або (III), або їх фармацевтично прийнятні солі, які мають дві або більше з наступних ознак:

R^1 являє собою $-L^1-(5-10 \text{ членний гетероарил})$, де зазначений 5-10 членний гетероарил є необов'язково заміщений одним або декількома R^4 ;

R^2 та R^3 незалежно являють собою H або $-L^2-(C_3-C_7 \text{ циклоалкіл})$, де зазначений C_3-C_7 циклоалкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^6 ;

L^1 являє собою зв'язок або C_1-C_2 алкілен;

L^2 являє собою зв'язок або C_1-C_2 алкілен;

кожен R^4 незалежно являє собою C_1-C_4 алкіл, де кожен C_1-C_4 алкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^{13} ;

кожен R^6 незалежно являє собою F, OH, або C_1-C_4 алкіл;

кожен R^{13} незалежно являє собою OH, C_1-C_4 алкокси або $NR^{14}R^{15}$; та

кожен R^{14} та R^{15} незалежно являє собою H або C_1-C_4 алкіл.

В ще інших варіантах здійснення, винахід передбачає сполуки формули (I), (II) або (III), або їх фармацевтично прийнятні солі, які мають дві або більше з наступних ознак:

R^1 являє собою $-L^1-(5-10 \text{ членний гетероарил})$, необов'язково заміщений одним або декількома R^4 , де зазначений 5-10 членний гетероарил являє собою ізоксазоліл;

L^1 являє собою C_1-C_2 алкілен;

R^2 являє собою H;

R^3 являє собою $-L^2-(C_3-C_7 \text{ циклоалкіл})$, необов'язково заміщений одним або декількома R^6 ;

L^2 являє собою зв'язок;

кожен R^4 незалежно являє собою C_1-C_4 алкіл, де кожен C_1-C_4 алкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^{13} ;

кожен R^6 незалежно являє собою F, OH, або C_1-C_4 алкіл;

кожен R^{13} незалежно являє собою OH, C_1-C_4 алкокси або $NR^{14}R^{15}$; та

кожен R^{14} та R^{15} незалежно являє собою H або C_1-C_4 алкіл.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку, вибрану з групи, яка складається зі сполук, проілюстрованих в Прикладах 1 - 649, включаючи або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку, вибрану з групи, яка складається з:

(1R,3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамату;

(1R,3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамату;

(1R,3S)-3-(3-((1-метил-1H-індазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил етилкарбамату;

(1R,3S)-3-(3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамату;

(1R,3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метилциклопропіл)карбамату; (1-

(1R,3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метилциклопропіл)карбамату; (1-

(1R,3S)-3-(3-((5-метил-1,2-оксазол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метилциклопропіл)карбамату; (1-

(1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамату;

(1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2E)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамату (Ізомер А);

(1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2E)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамату (Ізомер В);

(1R,3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамату;

(1R,3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилату;

(1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамату;

(1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамату;

(1R,3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамату;

(1R,3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамату;

5 (1R,3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамату; та

(1R,3S)-3-(3-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклобутил)карбамату;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

10 В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку, вибрану з групи, яка складається з:

(1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамату; та

(1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамату;

15 або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому аспекті, винахід передбачає (1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамат, або його фармацевтично прийнятну сіль.

20 В іншому аспекті, винахід передбачає (1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамат у вигляді вільної основи.

В іншому аспекті, винахід передбачає (1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамат у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

25 В деяких варіантах здійснення, винахід передбачає (1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамату моногідрат (форма 1). В деяких таких варіантах здійснення, моногідрат (форма 1) характеризується порошковими рентгенівськими дифрактограмами (PXRD) (2θ), які включають:

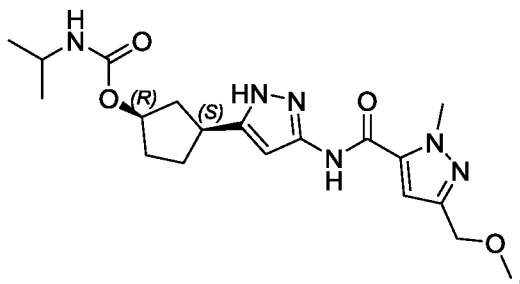
30 (а) один, два, три, чотири, п'ять або більше, ніж п'ять піків, вибраних з групи, яка складається з піків в таблиці 1 при $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (b) один, два, три, чотири або п'ять піків, вибраних з групи, яка складається з 10,4, 11,7, 12,9, 18,2 та 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (c) будь-які два піки, вибрані з групи, яка складається з 10,4, 11,7, 12,9, 18,2 та 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (d) будь-які три піки, вибрані з групи, яка складається з 10,4, 11,7, 12,9, 18,2 та 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (e) будь-які чотири піки, вибрані з групи, яка складається з 10,4, 11,7, 12,9, 18,2 та 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (f) піки при 10,4, 11,7, 12,9, 18,2 та 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (g) пік при 10,4, та один, два, три або чотири піків, вибраних з групи, яка складається з 11,7, 12,9, 18,2 та 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (h) пік при 11,7, та один, два, три або чотири піки, вибрані з групи, яка складається з 10,4, 12,9, 18,2 та 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (i) пік при 12,9, та один, два, три або чотири піки, вибрані з групи, яка складається з 10,4, 11,7, 18,2 та 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (j) пік при 18,2, та один, два, три або чотири піки, вибрані з групи, яка складається з 10,4, 11,7, 12,9 та 24,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; (k) пік при 24,2, та один, два, три або чотири піки, вибрані з групи, яка складається з 10,4, 11,7, 12,9, та 18,2 в $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$; або (l) піки при значеннях 2θ по суті таких самих, як показано на Фіг. 2.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає (1R,3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат, або його фармацевтично прийнятну сіль.

45 В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає (1R,3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат у вигляді вільної основи.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає (1R,3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

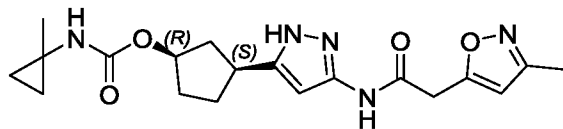
В конкретному варіанті здійснення, винахід передбачає сполуку, яка має структуру:



або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому конкретному варіанті здійснення, винахід передбачає сполуку, яка має структуру:

5



або її фармацевтично прийнятну сіль.

В переважних варіантах здійснення, сполуки за винаходом є селективними інгібіторами CDK2, тобто, вони мають нижчу константу інгібування (наприклад, K_i або IC_{50}) для CDK2 по відношенню до інших ферментативних мішеней. Нові дані свідчать про те, що інгібування SK3 може бути пов'язане з шлунково-кишковою токсичністю, яка спостерігається при застосуванні деяких інгібіторів CDK. Сполуки, які є селективними інгібіторами CDK2 у порівнянні з GSK3 β можуть забезпечити покращений профіль безпеки, покращений графік дозування (наприклад, шляхом зменшення необхідності зменшення дози або канікул дозування) та/або підвищення загальної ефективності, завдяки потенціалу більш високого дозування, застосування режиму безперервного дозування та/або тривалого часу загального лікування. Подібним чином, селективні інгібітори CDK2 можуть мати знижений ризик певних гематологічних токсичних реакцій, які, як повідомлялося, є пов'язаними з інгібуванням CDK6.

В деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом є селективними щодо CDK2 по відношенню до CDK1. В деяких таких варіантах здійснення, сполуки демонструють щонайменше 10-кратну селективність щодо CDK2 по відношенню до CDK1. В інших варіантах здійснення, сполуки демонструють щонайменше 20-кратну селективність щодо CDK2 по відношенню до CDK1. В конкретних варіантах здійснення, сполуки демонструють щонайменше 30-кратну селективність щодо CDK2 по відношенню до CDK1.

В деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом є селективними щодо CDK2 по відношенню до CDK4 та/або CDK6. В деяких таких варіантах здійснення, сполуки демонструють щонайменше 10-кратну селективність щодо CDK2 по відношенню до CDK4 та/або CDK6. В інших варіантах здійснення, сполуки демонструють щонайменше 20-кратну селективність щодо CDK2 по відношенню до CDK4 та/або CDK6. В конкретних варіантах здійснення, сполуки демонструють щонайменше 30-кратну селективність щодо CDK2 по відношенню до CDK4 та/або CDK6.

В деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом є селективними щодо CDK2 по відношенню до GSK3 β . В деяких таких варіантах здійснення, сполуки демонструють щонайменше 10-кратну селективність щодо CDK2 по відношенню до GSK3 β . В інших варіантах здійснення, сполуки демонструють щонайменше 20-кратну селективність щодо CDK2 по відношенню до GSK3. В конкретних варіантах здійснення, сполуки демонструють щонайменше 30-кратну селективність щодо CDK2 по відношенню до GSK3.

"Фармацевтична композиція" стосується суміші з однієї або більше сполук за винаходом або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату або проліків, як активного інгредієнту, та, щонайменше, одного фармацевтично прийнятного носія або ексципієнту. В деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція містить два або більше фармацевтично прийнятних носіїв та/або ексципієнтів. В інших варіантах здійснення, фармацевтична композиція додатково містить щонайменше один додатковий протираковий терапевтичний агент.

В одному аспекті, винахід передбачає, фармацевтичну композицію, що містить сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт. В деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція містить два або більше фармацевтично прийнятних носіїв та/або ексципієнтів.

В деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція додатково містить, щонайменше, один додатковий протираковий терапевтичний агент. В деяких таких варіантах здійснення, комбінація передбачає адитивний, більше ніж адитивний, або синергетичний протираковий ефект.

5 Термін “адитивний”, як використовується, означає, що результат комбінації двох сполук, компонентів або цільових агентів є не більше, ніж сума кожного зі сполуки, компонента або цільового агента, індивідуально.

10 Термін “синергізм” або “синергетичний”, як використовуються, означає, що результат комбінації двох сполук, компонентів або цільових агентів є більшим, ніж сума кожного зі сполуки, компонента або цільового агента, індивідуально. Дане покращення в захворюванні, стані або розладі, яке лікується, є “синергетичним” ефектом. “Синергетична кількість” є кількістю комбінації з двох сполук, компонентів або цільових агентів, що в результаті призводить до синергетичного ефекту, як “синергетичний” визначається в даному документі.

15 Визначаючи синергетичну взаємодію між одним або двома компонентами, оптимальний діапазон ефекту та діапазони абсолютних доз кожного компонента для ефекту можуть остаточно вимірюватись шляхом введення компонентів у різних діапазонах доз та/або співвідношеннях доз пацієнтам, які потребують лікування. Однак спостереження за синергізмом в моделях *in vitro* або моделях *in vivo* може передбачати ефект у людей та інших видів, та існують моделі *in vitro* або моделі *in vivo*, як описується в даному документі, для вимірювання синергетичного ефекту. Результати таких досліджень також можуть використовуватись для прогнозування ефективних доз та діапазонів співвідношення концентрацій у плазмі крові та абсолютних доз та концентрацій в плазмі, необхідних для людей та інших видів, наприклад, шляхом застосування фармакокінетичних та/або фармакодинамічних способів.

20 Якщо не зазначено інше, всі посилання в даному документі на сполуки за винаходом включають посилання на їх солі, сольвати, гідрати та комплекси, та на їх сольвати, гідрати та комплекси солей, включаючи їх поліморфи, стереоізомери, та ізотопно мічені форми.

25 Сполуки за винаходом можуть існувати у вигляді фармацевтично прийнятних солей, таких як, наприклад, кислотні адитивні солі та основні адитивні солі сполук однієї з формул, передбачених в даному документі. Як використовується в даному документі, термін “фармацевтично прийнятна сіль” стосується таких солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості вихідної сполуки. Вираз “фармацевтично прийнятна(і) сіль(і)”, як використовується в даному документі, якщо не вказане інше, включає солі з кислотними або основними групами, які можуть бути присутніми в сполуках формул, розкритих в даному документі.

35 Наприклад, сполуки за винаходом, які є основними за своєю природою є здатними до утворення широкої різноманітності солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення ссавцям, часто на практиці є потрібним спочатку виділити сполуку за представленим винаходом з реакційної суміші, як фармацевтично неприйнятну сіль, та потім просто перетворити останню назад в сполуку у вільну основу шляхом обробки лужним реагентом, та далі перетворити останню вільну основу в фармацевтично прийнятну кислотну адитивну сіль. Кислотні адитивні солі основних сполук за даним винаходом можуть одержувати шляхом обробки основної сполуки по суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти в середовищі водного розчинника або в прийнятному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. При випаровуванні розчинника, одержують бажану тверду сіль. Бажану кислотну сіль, крім того, можуть осаджувати з розчину вільної основи в органічному розчиннику шляхом додавання відповідної мінеральної або органічної кислоти до розчину.

40 Кислоти, які можуть застосовувати, щоб отримати фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі таких основних сполук тих, що утворюють нетоксичні кислотні адитивні солі, тобто, солі, що містять фармакологічно прийнятні сольові аніони, такі як гідрохлоридну, гідробромідну, гідройодидну, нітратну, сульфатну, бісульфатну, фосфатну, кислоту фосфатну, ізонікотинатну, ацетатну, лактатну, саліцилатну, цитратну, кислоту цитратну, тартратну, пантотенатну, бітартратну, аскорбатну, сукцинатну, малеатну, гентизинатну, фумаратну, глюконатну, глюкуронатну, сахаратну, форміатну, бензоатну, глутаматну, метансульфонатну, етансульфонатну, бензолсульфонатну, п-толуолсульфонатну та 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоатну)] (тобто памоатну) солі.

50 Приклади солей включають, але не обмежуються цим, ацетатні, акрилатні, бензолсульфонатні, бензоатні (такий як хлорбензоатні, метилбензоатні, динітробензоатні, гідроксибензоатні та метоксибензоатні), бікарбонатні, бісульфатні, бісульфітні, бітартратні, боратні, бромідні, бутин-1,4-діоатні, кальційедатні, камсилатні, карбонатні, хлоридні,

капроатні, каприлатні, клавуланатні, цитратні, деканоатні, дигідрохлоридні, дигідрогенфосфатні, едетатні, едизилатні, естолатні, езилатні, етилсукцинатні, форміатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глутаматні, гліколатні, гліколіларсанілатні, гептаноатні, гексин-1,6-діоатні, гексилрезорцинатні, гідрабамінові, гідробромідні, гідрохлоридні, γ -гідроксибутиратні, йодидні, ізобутиратні, ізотіонатні, лактатні, лактобіонатні, лауратні, малатні, малеатні, малонатні, манделатні, мезилатні, метафосфатні, метансульфонатні, метилсульфатні, моногідрогенфосфатні, мукатні, напсилатні, нафталін-1-сульфонатні, нафталін-2-сульфонатні, нітратні, олеатні, оксалатні, памоатні (ембонатні), пальмітатні, пантотенатні, фенілацетатні, фенілбутиратні, фенілпропіонатні, фталатні, фосфат/дифосфатні, полігалактуронатні, пропансульфонатні, пропіонатні, пропіолатні, пірофосфатні, піросульфатні, саліцилатні, стеаратні, основно-ацетатні, субератні, сукцинатні, сульфатні, сульфонатні, сульфітні, танатні, тартратні, теоклатні, тозилоатні, триетіододні та валератні солі.

Ілюстративні приклади прийнятних солей включають органічні солі, похідні амінокислот, таких як гліцин та аргінін, амонію, первинних, вторинних та третинних амінів, та циклічних амінів, таких як піперидин, морфолін та піперазин, та неорганічні солі, похідні натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію та літію.

Сполуки за винаходом, які включають основний фрагмент, такий як аміногрупу, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами, на додаток до кислот, зазначених вище.

Альтернативно, прийнятні сполуки, що є кислотними за своєю природою, є здатними до утворення основних солей з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних металів або лужноземельних металів та, зокрема, солі натрію та калію. Дані солі всі отримують, використовуючи загальноприйняті способи. Хімічні основи, які застосовують як реагенти, щоб отримати фармацевтично прийнятні основні солі за даним винаходом, є такими, що утворюють нетоксичні основні солі з кислотними сполуками в даному документі. Дані солі можуть одержувати, використовуючи будь-який прийнятний спосіб, наприклад, обробку вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу або гідроксид лужноземельного металу, тощо. Дані солі, крім того, можуть одержувати шляхом обробки відповідних кислотних сполук водним розчином, що містить бажані фармакологічно прийнятні катіони, та потім випаровуючи одержаний в результаті розчин досуха, переважно при зниженому тиску. Альтернативно, їх також можуть одержувати шляхом змішування нижчих спиртових розчинів кислотних сполук та потрібного алкоксиду лужного металу разом, та потім випаровуючи одержаний в результаті розчин досуха тим самим способом, як раніше. В будь-якому випадку, переважно застосовують стехіометричні кількості реагентів для того, щоб забезпечити повноту реакції та максимальні виходи потрібного кінцевого продукту.

Хімічні основи, які можуть застосовувати як реагенти, щоб отримати фармацевтично прийнятні основні солі сполук за винаходом, які є кислотними за своєю природою, є такими, що утворюють нетоксичні основні солі з такими сполуками. Такі нетоксичні основні солі включають, але не обмежуються цим, ті, які походять з таких фармакологічно прийнятних катіонів, таких як катіони лужних металів (наприклад, калію та натрію) та катіони лужноземельних металів (наприклад, кальцію та магнію), амонію або водорозчинних аміних солей присднання, таких як н-метилглюкамін-(меглюмін), та нижчого алканоламонію та інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів.

Напівсолі кислот та основ також можуть утворюватись, наприклад, напівсульфатні та напівкальцієві солі.

Для огляду прийнятних солей, дивись "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). Способи отримання фармацевтично прийнятної солі сполуки за винаходом, та взаємоперетворення солевих форм та форм вільних основ, є відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Солі за представленим винаходом можуть одержувати відповідно до способів, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Фармацевтично прийнятна сіль сполук за винаходом можуть легко одержувати шляхом змішування разом розчинів сполуки та бажаної кислоти або основи, відповідно. Сіль може осаджуватись з розчину та бути зібраною фільтрацією, або можуть виділяти шляхом випаровування розчиннику. Ступінь іонізації солі може варіювати від повністю іонізованого до майже неіонізованого.

Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що сполуки за винаходом у вигляді вільної основи, які мають основну функціональність, можуть бути перетворені в кислотні адитивні солі шляхом обробки стехіометричним надлишком відповідної кислоти. Кислотні адитивні солі сполук за винаходом можуть бути знову перетворені у відповідні вільні основи

шляхом обробки стехіометричним надлишком прийнятної основи, такої як калію карбонат або натрію гідроксид, як правило, в присутності водного розчинника, та при температурі від приблизно 0 °C до 100 °C. Вільно-основна форма може бути виділена, використовуючи традиційні способи, такі як екстракція органічним розчинником. До того ж, кислотні адитивні солі сполук за винаходом можуть взаємоперетворювати, користуючись перевагами у диференціальних розчинностях солей, леткості або кислотності кислот, або шляхом обробки відповідно завантаженою іоно-обмінною смолою. Наприклад, обмін може знаходитись під впливом реакції солі сполук за винаходом з незначним стехіометричним надлишком кислоти з нижчим рК, ніж у кислотного компонента вихідної солі. Дане перетворення, як правило, здійснюють при температурі від приблизно 0 °C до температури кипіння розчинника, який використовують як середовище для способу. Подібні обміни є можливими з основними адитивними солями, як правило, за посередництвом форми вільної основи.

Сполуки за винаходом можуть існувати, як в несольватованій, так і сольватованій формах. Коли розчинник або вода є міцно пов'язаними, комплекс буде мати добре визначену стехіометрію, незалежну від вологості. Коли, однак, розчинник або вода є слабо пов'язаними, як в канальних сольватах та гігроскопічних сполуках, вміст води/розчинника буде залежати від вологості та умов висушування. В таких випадках, не стехіометрія буде нормою. Термін 'сольват' застосовують в даному документі, щоб описати молекулярний комплекс, який містить сполуку за винаходом та одну або більше молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу. Термін 'гідрат' застосовують, коли розчинником є вода. Фармацевтично прийнятні сольвати відповідно до винаходу включають гідрати та сольвати, де розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу є комплекси, такі як хелати, комплекси включення лікарський засіб-господар, де, на відміну від зазначених вище сольватів, лікарський засіб та господар є присутніми в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Крім того, включеними є комплекси лікарського засобу, що містять два або більше органічних та/або неорганічних компонентів, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Одержані в результаті комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Для огляду таких комплексів, дивись [J. Pharm. Sci., 1975, 64 (8):1269-1288, Haleblan (August 1975)], розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Винахід, крім того, стосується проліків сполук формул, передбачених в даному документі. Таким чином, певні похідні сполук за винаходом, які можуть мати невелику або не мати фармакологічну активність самі, можуть, коли їх вводять пацієнту, перетворюватися в сполуки за винаходом, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні називаються 'проліками'. Додаткова інформація щодо застосування проліків може бути знайдена в ['Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) та 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)], розкриття яких є включеними в даний документ як посилання в повному обсязі.

Проліки відповідно до винаходу можуть, наприклад, одержувати шляхом заміщення відповідних функціональностей, присутніх в сполуках за винаходом, на певні фрагменти, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки як 'про-фрагменти' як описано, наприклад, в "Design of Prodrugs" H Bundgaard (Elsevier, 1985), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Деякі не обмежуючі приклади проліків відповідно до винаходу включають:

(i) коли сполука містить функціональність карбонової кислоти (-COOH), її естеру, наприклад, заміщення гідрогену на (C₁-C₈)алкіл;

(ii) коли сполука містить спиртову функціональність (-OH), її етер, наприклад, заміщення гідрогену на (C₁-C₆)алканойлоксиметил, або фосфатну етерну групу; та

(iii) коли сполука містить первинну або вторинну амінофункціональність (-NH₂ або -NHR, де R≠H), її амід, наприклад, заміщення одного або обох гідрогенів на відповідно метаболічно лабільну групу, таку як амід, карбамат, сечовина, фосфонат, сульфонат, тощо.

Додаткові приклади заміщення груп відповідно до зазначених вище прикладів та прикладів інших типів потенційних проліків можуть бути знайдені в зазначених вище посиланнях. Зрештою, певні сполуки за винаходом можуть самі діяти як проліки інших сполук за винаходом.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу є метаболіти сполук за формулами, описаними в даному документі, тобто, сполуками, що утворюються *in vivo* при введенні лікарського засобу.

На додаток до *syn*-закономірності між групами замісників в 1- та 3-положенні

циклопентильного кільця в формулах (I), (II) та (III), сполуки формул, представлених в даному документі, можуть мати додаткові асиметричні атоми карбону, як частину груп замісників, визначених як R^1 , R^2 та R^3 або необов'язкових замісників, приєднаних до даних груп. В таких додаткових асиметричних центрах, суцільна лінія використовується, щоб показати, що всі

5 можливі стереоізомери на такому атомі карбону є включеними, тоді як суцільний або пунктирний клин зазначає, що тільки показаний ізомер, як мається на увазі, є включеним в такий стереоцентр, якщо не зазначене інше. Сполуки формул в даному документі можуть включати групи замісників, які включають цис та транс геометричні ізомери, ротаційні ізомери, атропоізомери, конформаційні ізомери та таутомери сполук за винаходом, включаючи сполуки,

10 які демонструють більше, ніж один тип ізомерії.

Крім того, включеними є кислотні адитивні солі або основні адитивні солі, в яких протіон є оптично активним, наприклад, d-лактат або l-лізин, або рацемічні, наприклад, dl-тарtrat або dl-аргінін.

Коли будь-який рацемат кристалізується, можливими є кристали двох різних типів. Перший

15 тип є рацемічною сполукою (справжній рацемат), який вказаний вище, де одержують одну гомогенну форму кристалу, яка містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип є рацемічною сумішшю або конгломератом, де дві форми кристалу одержують в еквімолярних кількостях, кожна з яких містить один енантіомер.

Сполуки за винаходом можуть демонструвати явище таутомерії та структурної ізомерії.

20 Наприклад, сполуки можуть існувати в декількох таутомерних формах, включаючи енольну та імінну форму, та кето та енамінну форму, та геометричні ізомери, та їх суміші. Всі такі таутомерні форми є включеними в межі обсягу сполук за винаходом. Таутомери існують як суміші таутомерних агрегатів в розчині. В твердій формі, зазвичай один таутомер переважає. Навіть якщо можуть описувати тільки один таутомер, то представлений винахід включає всі таутомери сполук передбачених формул.

25

До того ж, деякі зі сполук за винаходом можуть утворювати атропоізомери (наприклад, заміщені біарили). Атропоізомери є конформаційними стереоізомерами, які зустрічаються, коли обертання навколо одинарного зв'язку в молекулі є обмеженим або суттєво уповільненим, в результаті чого стеричні взаємодії з іншими частинами молекули та замісниками на обох кінцях

30 одинарного зв'язку є несиметричними. Взаємне перетворення атропоізомерів є достатньо повільним, щоб дозволити розділення та виділення за попередньо заданих умов. Енергетичний бар'єр термічної рацемізації можуть визначати стеричним гальмуванням вільного обертання одного або більше зв'язків, утворюючи хіральну вісь.

Коли сполука за винаходом містить алкенільну або алкеніленову групу, геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери є можливими. Цис/транс ізомери можуть бути розділеними, застосовуючи традиційні способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, наприклад, хроматографію та фракційну кристалізацію.

35

Загальноприйнятні способи одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з прийнятного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної), застосовуючи, наприклад, хіральну вискоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) або надкритичну хіральну хроматографію (SFC).

40

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) можуть піддавати взаємодії з прийнятною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука містить кислотний або основний фрагмент, з кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержана в результаті діастереомерна суміш може бути розділена, застосовуючи хроматографію та/або фракційну кристалізацію, та один або обидва діастереоізомерів перетворюються у відповідний(і) чистий(і) енантіомер(и), застосовуючи способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

45

Хіральні сполуки за винаходом (та їх хіральні попередники) можуть одержувати в енантіомерно-збагаченій формі, застосовуючи хроматографію, як правило, ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, яка складається з вуглеводню, як правило, гептану або гексану, що містить від 0 до 50 % ізопропанолу, як правило, від 2 до 20 %, та від 0 до 5 % алкіламіну, як правило, 0,1 % діетиламіну. Концентрування елюату дає збагачену суміш.

50

Стереоізомерні конгломерати можуть бути розділені, застосовуючи традиційні способи, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки; дивись, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

55

Енантіомерна чистота сполук описаних в даному документі може бути описана в термінах енантіомерного надлишку (е.н.), який вказує на ступінь, до якого зразок містить один енантіомер

60 у більших кількостях, ніж інший. Рацемічна суміш має е.н. 0 %, тоді як єдиний повністю чистий

енантіомер має е.н. 100 %. Аналогічно, діастереомерна чистота може бути описана в термінах діастереомерного надлишку (д.н.). Як використовується в даному документі, "енантіомерно чистий" або "по суті енантіомерно чистий" означає сполуку, яка включає один енантіомер сполуки та по суті не включає протилежний енантіомер сполуки. Типова енантіомерно чиста сполука містить більше, ніж приблизно 95 % за масою одного енантіомера сполуки, та менше, ніж приблизно 5 % за масою протилежного енантіомера сполуки, переважно більше, ніж приблизно 97 % за масою одного енантіомера сполуки та менше, ніж приблизно 3 % за масою протилежного енантіомера сполуки, більш переважно більше, ніж приблизно 98 % за масою одного енантіомера сполуки та менше, ніж приблизно 2 % за масою протилежного енантіомера сполуки, та ще більш переважно більше, ніж приблизно 99 % за масою одного енантіомера сполуки та менше, ніж приблизно 1 % за масою протилежного енантіомера сполуки.

Представлений винахід, крім того, включає ізотопно-мічені сполуки, які є ідентичними до тих, що є переліченими в одній з передбачених формул, але фактично такі, в яких один або більше атомів є заміщеними на атом, який має атомну масу або масове число відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі.

Ізотопно-мічені сполуки за винаходом, як правило, можуть одержувати, застосовуючи загальноприйняті способи, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, або застосовуючи способи аналогічні до тих, які описані в даному документі, застосовуючи відповідний ізотопно-мічений реагент замість неміченого реагенту, який застосовують в іншому випадку.

Приклади ізотопів, що можуть бути введені в сполуки за винаходом включають ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як, але не обмежуючись цим, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , та ^{36}Cl . Конкретні ізотопно-мічені сполуки за винаходом, наприклад, ті в які введені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та ^{14}C , є корисними в лікарських засобах та/або дослідженнях розподілення субстрату в тканині. Мічений тритієм, тобто, ^3H , та карбоном-14, тобто, ^{14}C , ізотопами є особливо переважними завдяки легкості їх одержання та здатності до виявлення. До того ж, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто, ^2H , може дати конкретні терапевтичні переваги, що в результаті призводять до потенційно більшої метаболічної стабільності, наприклад, до потенційного зростання *in vivo* періоду напіввиведення або потенційного зниження необхідного дозування та, тому, може бути переважним за деяких обставин. Ізотопно-мічені сполуки за винаходом, як правило, можуть бути одержані шляхом виконання методик, розкритих в схемах та/або в прикладах та одержаннях нижче, шляхом заміщення ізотопно-міченим реагентом неізотопно-міченого реагенту.

Сполуки за винаходом, призначені для фармацевтичного застосування можуть вводиться як кристалічні або аморфні продукти, або їх суміші. Їх можуть отримувати, наприклад, як тверді тампони, порошки або плівки, застосовуючи способи, такі як осадження, кристалізація, висушування при заморожуванні, висушування при розпиленні, або висушування випаровуванням. Мікрохвильову піч або радіочастотне висушування можуть використовувати для цієї мети.

Терапевтичні способи та застосування

Винахід, крім того, передбачає терапевтичні способи та застосування, які включають введення сполук за винаходом, або їх фармацевтично прийнятних солей, самостійно або в комбінації з іншими терапевтичними агентами або паліативними агентами.

В одному аспекті, винахід передбачає спосіб лікування аномального клітинного росту у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб для лікування аномального росту клітин у суб'єкта, що цього потребує, який включає введення суб'єкту кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в поєднанні з кількістю додаткового терапевтичного агента (наприклад, протиракового терапевтичного агента), кількості яких разом є ефективними в лікуванні зазначеного аномального росту клітин.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в лікуванні аномального росту клітин у суб'єкта.

В наступному аспекті, винахід передбачає застосування сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в лікуванні аномального росту клітин у суб'єкта.

В іншому аспекті, винахід передбачає, фармацевтичну композицію для застосування в лікуванні аномального росту клітин у суб'єкта, що цього потребує, де фармацевтична композиція містить сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування як лікарського засобу, зокрема, лікарського засобу для лікування аномального росту клітин.

В ще іншому аспекті, винахід передбачає застосування сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, для виробництва лікарського засобу для лікування аномального росту клітин у суб'єкта.

В частих варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, аномальний ріст клітин являє собою рак. Сполуки за винаходом можуть вводитись як одиничні агенти або можуть вводитись в поєднанні з іншими протираковими терапевтичними агентами, зокрема, зі стандартними засобами для лікування, які відповідають конкретному виду раку.

В деяких варіантах здійснення, передбачені способи в результаті призводять до одного або декількох з наступних ефектів: (1) інгібування проліферації ракових клітин; (2) інгібування інвазивності ракових клітин; (3) індукування апоптозу ракових клітин; (4) інгібування метастазів ракових клітин; або (5) інгібування ангиогенезу.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування розладу, опосередкованого CDK2, у суб'єкта, який включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості яка є ефективною для лікування зазначеного розладу, зокрема, раку.

В певних аспектах та варіантах здійснення сполук, композицій, способів та застосувань, описаних в даному документі, сполуки за винаходом є селективними щодо CDK2 по відношенню до інших CDK, зокрема, CDK1. В деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом є селективними щодо CDK2 по відношенню до CDK4 та/або CDK6. В інших аспектах та варіантах здійснення, сполуки за винаходом є селективними щодо CDK2 по відношенню до глікогенсинтази-кінази 3 бета (GSK3 β). Сполуки за винаходом включають сполуки будь-якої з формул, описаних в даному документі, або їх фармацевтично прийнятні солі.

В ще іншому аспекті, винахід передбачає спосіб інгібування проліферації ракових клітин у суб'єкта, який включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для інгібування проліферації клітин.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб інгібування інвазивності ракових клітин у суб'єкта, який включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для інгібування клітинної інвазивності.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб індукування апоптозу в ракових клітинах у суб'єкта, що включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для індукування апоптозу.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб інгібування метастазу ракових клітин у суб'єкта, який включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для інгібування клітинного метастазування.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб інгібування ангиогенезу у суб'єкта, який включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективній для інгібування ангиогенезу.

В частих варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, аномальний клітинний ріст представляє собою рак. В деяких таких варіантах здійснення, рак є вибраним з групи, яка складається з раку молочної залози, раку яєчників, раку сечового міхура, раку матки, раку передміхурової залози, раку легенів (включаючи NSCLC, SCLC, плоскоклітинну карциному або аденокарциному), раку стравоходу, раку голови та шиї, раку товстої та прямої кишки, раку нирки (включаючи RCC), раку печінки (включаючи HCC), раку підшлункової залози, раку шлунку (тобто шлунковий) та раку щитоподібної залози. В наступних варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, рак являє собою рак молочної залози, рак яєчників, рак сечового міхура, рак матки, рак передміхурової залози, рак легенів, рак стравоходу, рак печінки, рак підшлункової залози та рак шлунку.

В інших варіантах здійснення, рак являє собою рак молочної залози, включаючи, наприклад, ER-позитивний/HR-позитивний, HER2- негативний рак молочної залози; ER-позитивний/HR-позитивний, HER2-позитивний рак молочної залози; потрійний негативний рак молочної залози (TNBC); або запальний рак молочної залози. В деяких варіантах здійснення, рак молочної залози являє собою ендокринний резистентний рак молочної залози, резистентний до трастузумабу рак молочної залози, або рак молочної залози, що демонструє первинну або надбану резистентність до інгібування CDK4/CDK6. В деяких варіантах здійснення, рак молочної залози являє собою прогресуючий або метастатичний рак молочної залози. В деяких варіантах здійснення кожного із зазначених вище, рак молочної залози характеризується ампліфікацією або надекспресією CCNE1 та/або CCNE2.

В деяких варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, аномальний

клітинний ріст являє собою рак, який характеризується ампліфікацією або надекспресією CCNE1 та/або CCNE2. В деяких варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, суб'єкта ідентифікують як такого, який має рак, який характеризується ампліфікацією або надекспресією CCNE1 та/або CCNE2.

В деяких варіантах здійснення, рак є вибраним з групи, яка складається з раку молочної залози та раку яєчників. В деяких таких варіантах здійснення, рак представляє собою рак молочної залози або рак яєчників, який характеризується ампліфікацією або надекспресією CCNE1 та/або CCNE2. В деяких таких варіантах здійснення, рак представляє собою (а) рак молочної залози або рак яєчників; (b) який характеризується ампліфікацією або надекспресією цикліна E1 (CCNE1) або цикліна E2 (CCNE2); або (c) як (a) так і (b). В деяких варіантах здійснення, рак представляє собою рак яєчників.

В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як перша лінія терапії. В інших варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії. В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії після лікування ендокринним терапевтичним агентом та/або інгібітором CDK4/CDK6. В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії після лікування ендокринним терапевтичним агентом, наприклад, інгібітором ароматази, SERM або SERD. В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії після лікування інгібітором CDK4/CDK6. В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії після лікування одним або декількома хіміотерапевтичними схемами, наприклад, включаючи таксани або платинові агенти. В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії після лікування HER2 націленими агентами, наприклад, трастузумабом.

Як використовується в даному документі, "ефективна доза" або "ефективна кількість" лікарського засобу, сполука або фармацевтична композиція знаходиться в кількості достатній для впливу на будь-який один або декілька переважних або бажаних симптомів, включаючи біохімічні, гістологічні та / або поведінкові симптоми, захворювання, його ускладнення та проміжні патологічні фенотипи, що присутні під час розвитку захворювання. Для терапевтичного застосування, "терапевтично ефективна кількість" стосується такої кількості сполуки, яку вводять, яка буде зменшувати до деякої міри один або більше симптомів розладу, який лікують. З посиланням на лікування раку, терапевтично ефективна кількість стосується такої кількості, яка демонструє ефект (1) зменшення розміру пухлини, (2) інгібування (тобто, уповільнення до деякої міри, переважно, призупинення) метастазування пухлини, (3) інгібування до деякої міри (тобто, уповільнення, переважно, призупинення) росту пухлини або інвазивності пухлини, (4) зменшення до деякої міри (або, переважно, усунення) однієї або більше ознак або симптомів, пов'язаних з раком, (5) зменшення дози інших лікарських засобів, необхідних для лікування захворювання, та/або (6) підвищення ефекту іншого лікарського засобу, та/або (7) затримка прогресування захворювання у пацієнта.

Ефективну дозу можуть вводити одним або декількома введеннями. Для цілей даного винаходу ефективна доза лікарського засобу, сполуки або фармацевтичної композиції являє собою кількість, достатню для здійснення профілактичного або терапевтичного лікування безпосередньо чи опосередковано. Як розуміється в клінічному контексті, ефективна доза лікарського засобу, сполуки або фармацевтичної композиції може бути досягнута або не може бути досягнута в поєднанні з іншим лікарським засобом, сполукою або фармацевтичною композицією.

"Пухлина", коли вона застосовується щодо суб'єкта, у якого діагностовано рак або підозрюється рак, стосується злоякісного або потенційно злоякісного новоутворення або тканинної маси будь-якого розміру та включає первинні пухлини та вторинні новоутворення. Солідна пухлина являє собою аномальний ріст або тканинну масу, яка зазвичай не містить кіст або рідких ділянок. Прикладами солідних пухлин є саркоми, карциноми та лімфоми. Лейкемія (рак крові), як правило, не утворює солідних пухлин (National Cancer Institute, Dictionary Cancer Terms).

"Пухлинна маса" або "пухлинне навантаження" означає загальну кількість пухлинного матеріалу, розподіленого по всьому тілу. Пухлинна маса стосується загальної кількості ракових клітин або загального розміру пухлини(пухлин) у всьому тілі, включаючи лімфатичні вузли та кістковий мозок. Пухлинна маса може визначатися різними способами, відомими в даній галузі техніки, такими як, наприклад, за допомогою штангенциркуля, або, коли в організмі, за допомогою методів візуалізації, наприклад, УЗД, сканування кісток, комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Термін "розмір пухлини" означає загальний розмір пухлини, який може вимірюватись як

довжина та ширина пухлини. Розмір пухлини може бути визначений різними методами, відомими в даній галузі техніки, такими як, наприклад, шляхом вимірювання розмірів пухлини (пухлин) після видалення з організму, наприклад, за допомогою штангенциркуля, або коли в організмі, за допомогою методів візуалізації, наприклад, сканування кісток, УЗД, КТ або МРТ сканування.

Як використовується в даному документі, "суб'єкт" стосується суб'єкта людини або тварини. В деяких переважних варіантах здійснення, суб'єктом є людина.

Термін "лікувати" та "лікування", як використовується в даному документі, означає введення сполуки за представленим винаходом суб'єкту, який має рак, або у якого діагностовано рак, щоб досягти щонайменше одного позитивного терапевтичного ефекту, такого як, наприклад, зниження кількості ракових клітин, зменшення розміру пухлини, зменшення швидкості інфільтрації ракових клітин в периферичні органи, або зменшення швидкості поширення метастаз пухлини або росту пухлини, повну зміну, полегшення, інгібування прогресування, або попередження розладу або стану, до якого застосовується такий термін, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", як застосовується в даному документі, якщо не вказане інше, стосується дії лікування як "лікування", який є визначеним безпосередньо вище. Термін "лікування", крім того, включає лікування ссавця ад'ювантом та нео-ад'ювантом.

Для цілей даного винаходу переважні або бажані клінічні результати включають, але не обмежуючись цим, одне або більше з наступного: зменшення проліферації (або руйнування) новоутвореної або ракової клітини; інгібування метастаз або клітин новоутворення; усихання або зменшення розмірів пухлини; ремісія раку; зменшення симптомів в результаті раку; підвищення якості життя хворих на рак; зменшення дози інших лікарських засобів, необхідних для лікування раку; затримка прогресування раку; лікування раку; подолання одного або декількох механізмів резистентності раку; та/або продовження виживання хворих на рак. Позитивні терапевтичні ефекти при раку можуть бути виміряні низкою способами (дивіться, наприклад, W. A. Weber, Assessing tumor response to therapy, J. Nucl. Med. 50 Suppl. 1:1S-10S (2009)). Наприклад, щодо інгібування росту пухлини (T/C), відповідно до стандартів Національного інституту раку (National Cancer Institute (NCI)), T/C, що є меншим ніж або рівнює 42 %, є мінімальним рівнем протипухлинної активності. T/C <10 % вважається високим рівнем протипухлинної активності, з T/C (%) = медіанний об'єм пухлини, яка лікується / медіанний об'єм пухлини контролю x 100.

В деяких варіантах лікування, яке досягається сполукою за винаходом, визначається посиленням на будь-яке з наступного: часткова відповідь (PR), повна відповідь (CR), загальна відповідь (OR), виживання без прогресування (PFS), виживання за відсутності захворювань (DFS) та загального виживання (OS). PFS, який також називають "часом до прогресування пухлини", вказує тривалість часу під час та після лікування, що рак не росте, та включає кількість часу, який пацієнти перенесли CR або PR, а також кількість часу, який пацієнти мають перенесли стабільне захворювання (SD). DFS означає тривалість часу під час та після лікування, коли пацієнт залишається без захворювання. OS означає подовження тривалості життя в порівнянні з наївними або нелікованими суб'єктами або пацієнтами. В деяких варіантах здійснення відповідь на комбінацію за винаходом є будь-якою з PR, CR, PFS, DFS, або OS, що оцінюється з використанням критеріїв оцінки відповіді в солідних пухлинах (RECIST) 1.1.

Схема лікування для сполуки за винаходом, яка є ефективною для лікування онкологічного пацієнта, може змінюватися в залежності від таких чинників, як стан захворювання, вік та вага пацієнта, а також здатність терапії викликати протиракову відповідь у суб'єкта. Хоча варіант здійснення будь-якого з аспектів винаходу може бути неефективним для досягнення позитивного терапевтичного ефекту у кожного суб'єкта, це повинно робитися у статистично значущої кількості суб'єктів, що визначається будь-яким статистичним дослідженням, відомим в даній галузі, таким як параметричний t-критерій Ст'юдента, тест χ^2 -критерій U-критерій Манна-Уїтні, критерій Крускала-Уолліса (H-критерій), критерій Джонкхієра-Терпстра та критерій Уїлкоксона.

Терміни "схема лікування", "протокол дозування" та "режим дозування" використовуються взаємозамінно для позначення дози та часу введення кожної сполуки за винаходом, самостійно або в поєднанні з іншим терапевтичним агентом.

"Покращення" означає зменшення або покращення одного або декількох симптомів при лікуванні комбінацією, описаною в даному документі, порівняно з невведенням комбінації. "Покращення" також включає скорочення або зменшення тривалості симптому.

"Аномальний клітинний ріст", як використовується в даному документі, якщо не вказане інше, стосується клітинного росту, який є незалежним від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, втрата контактного гальмування). Аномальний клітинний ріст може бути

доброякісним (не раковим) або злоякісним (раковим).

Аномальний клітинний ріст включає аномальний ріст: (1) пухлинних клітин (пухлин), які демонструють підвищену експресію CDK2; (2) пухлин, які проліферують шляхом активації аберантного CDK2; (3) пухлини, які характеризуються ампліфікацією або надекспресією CCNE1 та/або CCNE2; та (4) пухлин, які є резистентними до ендокринної терапії, антагоністів HER2 або інгібування CDK4/6.

Термін "додатковий протираковий терапевтичний агент", як використовується в даному документі, означає будь-який один або більше терапевтичний агент, інший, ніж сполука за винаходом, який є або може бути використаний в лікуванні рака. В деяких варіантах здійснення, такі додаткові протиракові терапевтичні агенти включають сполуки, отримані з наступних класів: інгібітори мітозу, алкілюючі агенти, антиметаболіти, протипухлинні антибіотики, антиангіогенні агенти, інгібітори топоізомерази I та II, рослинні алкалоїди, гормональні агенти та антагоністи, інгібітори фактора росту, випромінювання, інгібітори сигнальної трансдукції, такі як інгібітори протейнових тирозинкіназ та/або серин/треонінкіназ, інгібітори клітинного циклу, модифікатори біологічної відповіді, інгібітори ферментів, антисенсові олігонуклеотиди або похідні олігонуклеотидів, цитотоксичні та імуно-онкологічні агенти тощо.

В деяких варіантах здійснення додатковим протипухлинним агентом є ендокринний агент, такий як інгібітор ароматази, SERD або SERM.

В інших варіантах здійснення, сполука за винаходом може вводиться в комбінації зі стандартним засобом для лікування. В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом може вводиться в комбінації з ендокринною терапією, наприклад, агентами, такими як летрозол, фульвестрант, тамоксифен, екземестан або анастрозол. В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом може вводиться в комбінації з хімотерапевтичним агентом, наприклад, доцетакселем, пацитакселем, цисплатином, карбоплатином, капецитабіном, гемцитабіном або вінорелбіном. В інших варіантах здійснення, сполука за винаходом може вводиться в комбінації з анти-HER2 агентом, наприклад, трастузумабом або пертузумабом.

В одному варіанті здійснення додатковий протираковий агент є анти-ангіогенезним агентом, включаючи, наприклад, інгібітори VEGF, інгібітори VEGFR, інгібітори TIE-2, інгібітори PDGFR, інгібітори ангіопетину, інгібітори PKC β , інгібітори COX-2 (циклооксигенази II), інтегрини (альфа-v/бета-3), інгібітори MMP-2 (матричної металопротеїнази 2) та інгібітори MMP-9 (матричної металопротеїнази 9). Переважні анти-ангіогенезні агенти включають сунітиніб (Сутент™), бевацизумаб (Авастин™), акситиніб (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) та AG 13958 (Pfizer). Додаткові анти-ангіогенезні агенти включають ваталаніб (CGP 79787), сорафеніб (Nexavar™), пегаптаніб октанатрію (Macugen™), вандетаніб (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ранібізумаб (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), тетратіомолібдата (Coproxa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), телатиніб (BAY 57-9352) та CP-868,596 (Pfizer). Інші анти-ангіогенезні агенти включають ензастаурин (LY 317615), мідостаурин (CGP 41251), перифозин (KRX 0401), терпенон (Selbex™) та UCN 01 (Kyowa Hakko). Інші приклади анти-ангіогенезних агентів включають целекоксиб (Celebrex™), парекоксиб (Dynastat™), деракоксиб (SC 59046), луміракоксиб (Preige™), валдекоксиб (Bextra™), рофекоксиб (Vioxx™), ігуратимод (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) та еторикоксиб (Arcoxia™). Інші анти-ангіогенезні агенти включають ексисулінд (Aptosyn™), салсалат (Amigesic™), дифлунізал (Dolobid™), ібупрофен (Motrin™), кетопрофен (Orudis™), набуметон (Relafen™), піроксикам (Feldene™), напроксен (Aleve™, Naprosyn™), диклофенак (Voltaren™), індометацин (Indocin™), суліндак (Clinoril™), толметин (Tolectin™), етодолак (Lodine™), кеторолак (Toradol™) та оксапрозин (Daypro™). Інші анти-ангіогенезні агенти включають ABT 510 (Abbott), апратастат (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), інциклінід (Metastat™), та PCK 3145 (Procyon). Інші анти-ангіогенезні агенти включають ацитретин (Neotigason™), плітидипсин (аплідин™), цилентид (EMD 121974), комбретастатин A4 (CA4P), фенретинід (4 HPR), галофугінон (Tempostatin™), Panzem™ (2-метоксіестрадіол), PF-03446962 (Pfizer), ребімастат (BMS 275291), катумаксомаб (Removab™), леналідомід (Revlimid™), скваламін (EVIZON™), талідомід (Thalomid™), Україн™ (NSC 631570), Вітаксин™ (MEDI 522), та золедронову кислоту (Zometa™).

В інших варіантах здійснення, додатковий протираковий агент являє собою так званий інгібітор сигнальної трансдукції (наприклад, засоби інгібування за допомогою яких регуляторні молекули, які регулюють основні процеси росту клітин, їх диференціації та виживання взаємодіють в межах клітини). Інгібітори сигнальної трансдукції включають малі молекули, антитіла та антисенсові молекули. Інгібітори сигнальної трансдукції включають, наприклад, інгібітори кінази (наприклад, інгібітори тирозинкінази або інгібітори серин/треонінкінази) та інгібітори клітинного циклу. Більш конкретно, інгібітори сигнальної трансдукції включають,

наприклад, інгібітори фарнезилпротейнтрансферази, інгібітор EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, *ran* *erb*, інгібітори IGF1R, MEK, інгібітори c-Kit, інгібітори FLT-3, інгібітори K-Ras, інгібітори PI3 кінази, інгібітори JAK, інгібітори STAT, інгібітори Raf кінази, інгібітори Akt, інгібітор mTOR, інгібітори P70S6 кінази, інгібітори WNT шляху та так звані інгібітори багатоцільової кінази. Додатковий

5 приклади інгібіторів сигнальної трансдукції, які можуть застосовувати в поєднанні зі сполукою за винаходом та фармацевтичними композиціями, описаними в даному документі включають BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), лонафарніб (Sarasar™), пелітрексол (AG 2037), матузумаб (EMD 7200), німотузумаб (TheraCIM h-R3™), панітумумаб (Vectibix™), вандетаніб (Zactima™), пазопаніб (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) та

10 Cervene™ (TP 38). Інші приклади інгібіторів сигнальної трансдукції включають гефітініб (Iressa®), цетуксимаб (Erbix®), ерлотиніб (Tarceva®), трастузумаб (Herceptin®), сунітініб (Сутент®), іматиніб (Gleevec®), кризотиніб (Pfizer), лорлатиніб (Pfizer), дакомітиніб (Pfizer), босутиніб (Pfizer), гедатолісін (Pfizer), канертиніб (CI 1033), пертузумаб (Omnitarg™), лапатиніб (Tyserb™), пелітиніб (EKB 569), мілтефозин (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb),

15 лапулеуцел-Т (Neuvence™), NeuVax™ (E75 протиракова вакцина), Osidem™ (IDM 1), мубритиніб (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), панітумумаб (Vectibix™), ARRY 142886 (Array Biopharm), еверолімус (Certican™), зотаролімус (Endeavor™), темсіполімус (Torisel™), AP 23573 (ARIAD), та VX 680 (Vertex), XL 647 (Exelixis), сорафеніб (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University), та GI-4000 (Globelimmune). Інші інгібітори сигнальної трансдукції включають ABT 751

20 (Abbott), алвоцидін (флавопиридол), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), індисулам (E 7070), селіцикліб (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), палбоцикліб (Pfizer) та AG 024322 (Pfizer).

В інших варіантах здійснення, додатковий протираковий агент є так званим класичним протипухлинним агентом. Класичні протипухлинні агенти включають, але не обмежуються цим,

25 гормональні модулятори, такі як гормональні, анти-гормональні, агоністи андрогену, антагоністи андрогену та антиестрогенні терапевтичні агенти, інгібітори гістондеацетилази (HDAC), інгібітори ДНК метилтрансферази, агенти сайленсинга або ген-активуючі агенти, рибонуклеази, протеосомічні агенти, інгібітори топоізомерази I, похідні камптотецину, інгібітори топоізомерази II, алкілюючі агенти, антиметаболіти, інгібітор полі(ADP-рибоза)полімерази-1 (PARP-1) (таких як,

30 наприклад, талазопариб, олапариб, рукапариб, нірапариб, ініпариб, веліпариб), інгібітори мікротубуліна, антибіотики, інгібітори шпинделя рослинного походження, сполуки координованої платини, генні терапевтичні агенти, антисенсові олігонуклеотиди, агенти судинного таргетингу (VTA) та статини. Приклади класичних протипухлинних агентів, які застосовують в комбінованій терапії зі сполукою за винаходом, необов'язково з одним або більше іншими агентами,

35 включають, але не обмежуються цим, глюкокортикоїди, такі як дексаметазон, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, гідрокортизон, та прогестини, такі як медроксипрогестерон, мегестролу ацетат (Megace), міфепристон (RU-486), селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM; такі як тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен, афімоксифен, арзоксифен, базедоксифен, фіспеміфен, ормелоксифен, оспеміфен, тесміліфен, тореміфен, трілостан та

40 CHF 4227 (Cheisi)), селективні даунрегулятори естрогенових рецепторів (SERD; такі як фулвестрант), екземестан (Aromasin), анастрозол (Arimidex), атаместан, фадрозол, летрозол (Femara), форместан, агоністи гонадотропін-вивільняючого гормону (GnRH; який також називають гормоном, що вивільняє лютеїнізуючий гормон [LHRH]), такі як бусерелін (Suprefact), гозерелін (Zoladex), лейпроделін (Lupron) та трипторелін (Trelstar), абарелікс (Plenaxis),

45 ципротерон, флутамід (Eulexin), мегестрол, нілутамід (Nilandron), та осатерон, дутастерид, епрістерид, фінастерид, сереноя повзуча, PHL 00801, абарелікс, гозерелін, лейпроделін, трипторелін, бікалутамід; антиандрогенні агенти, такі як ензалутамід, абіратерону ацетат, бікалутамід (Casodex); та їх комбінації. Інші приклади класичних протипухлинних агентів, які застосовують в комбінації зі сполукою за винаходом, включають, але не обмежуються цим,

50 субероланілід гідроксамової кислоти (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), депсипептид (FR901228 або FK228), G2M-777, MS-275, півалоїлоксиметилбутират та PXD-101; Onconase (ранприназа), PS-341 (MLN-341), Velcade (бортезоміб), 9-амінокамптотецин, белотекан, BN-80915 (Roche), камптотецин, дифломотекан, едотекарин, ексатекан (Daiichi), гіматекан, 10-гідроксикамптотецин, іринотекан HCl (Камптосар), луртотекан, оратекан (рубітекан, Supergen),

55 SN-38, топотекан, камптотецин, 10-гідроксикамптотецин, 9-амінокамптотецин, іринотекан, SN-38, едотекарин, топотекан, акларубіцин, адриаміцин, амонафід, амрубіцин, аннаміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, елсамітруцин, епірубіцин, етопозид, ідарубіцин, галарубіцин, гідроксикарбамід, неморубіцин, новантрон (мітоксантрон), пірарубіцин, піксантрон, прокарбазин, ребеккаміцин, собузоксан, тафлупозид, валрубіцин, Zinocard (дексразоксан), мустарген N-оксид,

60 циклофосфамід, AMD-473, алтретамін, AP-5280, апазиквон, бросталіцин, бендамустин,

бусульфан, карбоквон, кармустин, хлорамбуцил, дакарбазин, естрамустин, фотемустин, глюфосфамід, іфосфамід, KW-2170, ломустин, мафосфамід, мехлоретамін, мелфалан, мітобронітол, мітолактол, мітоміцин С, мітоксатрон, німустин, ранімустин, темозоломід, тіотепа та платино-координовані алкілюючі сполуки, такі як цисплатин, параплатин (карбоплатин), ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, елоксатин (оксаліплатин, Sanofi), стрептозоцин, сатрплатин, та їх комбінації.

В ще інших варіантах здійснення, додатковий протираковий агент є так званими інгібіторами дигідрофолатредуктази (такими як метотрексат та NeuTrexin (триметрезату глюкуронат)), антагоністами пурину (такими як 6-меркаптопурину рибозид, меркаптопурин, 6-тіогуанін, кладрибін, клофарабін (Clolar), флударабін, неларабін та ралтітрексед), антагоністами піримідину (такими як 5-флуорурацил (5-FU), алімта (динатрію преметрексед, LY231514, MTA), капецитабін (Кселода™), цитозину арабінозид, Гемзар™ (гемцитабін, Eli Lilly), Терафур (UFT Orzel або Uforal та включаючи TS-1 комбінацію з тегафуру, гіместату та отостату), доксифлуридин, кармофур, цитарабін (включаючи окфосфатні, фосфатстеаратні, уповільненого вивільнення та ліпосомальні форми), еноцитабін, 5-азацитидином (Vidaza), децитабін та етинілцитидин) та іншими антиметаболітами, такими як ефлорнітин, гідроксисечовина, лейковорин, нолатрексед (Thymitaq), триапін, триметрексед, N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноїл)-L-глутамінова кислота, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) та GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) та їх комбінаціями.

Інші приклади класичних протипухлинних цитотоксичних агентів включають, але не обмежуються цим, абраксан (Abraxis BioScience, Inc.), батабулін (Amgen), EPO 906 (Novartis), вінфлуїн (Bristol- Myers Squibb Company), актиноміцин D, блеоміцин, мітоміцин С, неокарциностатин (Zinostatin), вінбластин, вінкристин, віндезин, вінорелбін (Navelbine), доцетаксел (Таксотер), ортатаксел, паклітаксел (включаючи кон'югат таксопрексину DNA/пацитакселу), цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксаліплатин (Елоксатин), сатраплатин, камптосар, капецитабін (Кселода), оксаліплатин (Елоксатин), таксотер алітретойн, канфосфамід (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ібандронову кислоту, L-аспарагіназу, пегаспаргазу (Oncaspar™), ефапроксирал (Ефапроксин™ - променева терапія), бексаротен (Targretin™), тесміліфен (DPPE – підвищує ефективність цитотоксичності), Theratope™ (Biomira), третиноїн (Vesanoid™), тирапазамін (Trizaone™), мотексафін гадолінію (Хцытрин™) Cotara™ (mAb) та NBI-3001 (Protox Therapeutics), поліглутамат-паклітаксел (Хыотакс™) та та їх комбінації. Додаткові приклади класичних протипухлинних агентів включають, але не обмежуються цим, такі як адвексин (ING 201), TNFerade (GeneVec, сполука, яка експресує TNFальфа у відповідь на променеву терапію), RB94 (Baylor College of Medicine), генасенс (облімерсен, Genta), комбретастатин A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, аторвастатин (Lipitor, Pfizer Inc.), провастатин (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), ловастатин (Mevacor, Merck Inc.), симвастатин (Zocor, Merck Inc.), флувастатин (Lescol, Novartis), церивастатин (Baycol, Bayer), розувастатин (Crestor, AstraZeneca), ловостатин, ніацин (Advicor, Kos Pharmaceuticals), кадуєт, ліпітор, торцетрапіб, та їх комбінації.

В інших варіантах здійснення, додатковий протираковий агент являє собою епігенетичний модулятор, наприклад, інгібітор або EZH2, SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1л, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 або BCL6.

В наступних варіантах здійснення, додатковий протираковими агент являє собою імунomodulatory агент, такий як інгібітор CTLA-4, PD-1 або PD-L1 (наприклад, пембролізумаб, ніволумаб або авелумаб), LAG-3, TIM-3, TIGIT, 4-1BB, OX40, GITR, CD40, або CAR-T-клітинна терапія.

Як використовується в даному документі "рак" стосується будь-якого злоякісного та/або інвазивного росту або пухлини, викликаного аномальним клітинним ростом. Рак стосується солідних пухлин, названих за типом клітин, що їх утворюють, раку крові, кісткового мозку або лімфатичної системи. Приклади солідних пухлин включають саркоми та карциноми. Види раку крові включають лейкози, лімфоми та мієломи. Рак включає первинний рак, що виникає в певному місці організму, метастатичний рак, який поширюється від місця, в якому почався в інші частини тіла, повторний прояв від вихідного первинного раку після ремісії, та другого первинного раку, який є новим первинним раком у людини з історією попередньої раку відмінного типу від останнього типу.

В деяких варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, рак являє собою рак молочної залози, рак яєчників, рак сечового міхура, рак матки, рак передміхурової залози, рак легенів (включаючи SCLC або NSCLC), рак стравоходу, рак печінки, рак підшлункової

залози та рак шлунку. В деяких таких варіантах здійснення, рак характеризується ампліфікацією або надекспресією CCNE1 та/або CCNE2.

Форми та схеми дозування

Введення сполук за винаходом можуть здійснювати будь-яким способом, який забезпечує доставку сполук до місця дії. Дані способи включають пероральні шляхи, інтрадуоденальні шляхи, парентеральне ін'єкційне (включаючи внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне або інфузійне), місцеве та ректальне введення.

Схеми дозування можуть бути скориговані для забезпечення оптимальної бажаної відповіді. Наприклад, можуть вводити разовою болюсною дозою, можуть вводити декількома розділеними дозами протягом певного періоду часу або доза можуть пропорційно зменшувати або збільшувати як показано вимогами терапевтичної ситуації. Це є особливо переважним для формулювання парентеральних композицій в одиничній дозованій формі для простоти введення та рівномірності дозування. Одинична дозована форма, як використовується в даному документі, стосується фізично дискретних одиниць, які прийнятні як стандартні дозування для ссавців суб'єктів, коли ссавців піддають лікуванню; кожна одиниця, яка містить попередньо визначену кількість активної сполуки, розраховану, щоб отримати бажаний терапевтичний ефект в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Специфікація для одиничних дозованих форм за винаходом є продиктованою шляхом та безпосередньо в залежності від (а) унікальних характеристик хіміотерапевтичного агенту та конкретного терапевтичного або профілактичного ефекту, який повинен бути досягнутий, та (b) обмежень, які характерні для даної галузі складання такої активної сполуки в лікуванні чутливості у індивідуумів.

Таким чином, кваліфікований фахівець міг би оцінити, ґрунтуючись на розкритті, представленому в даному документі, що доза та схема дозування регулюється відповідно до способів, добре відомих в терапевтичній галузі. Тобто, максимальна допустима доза може бути легко встановлена, та, крім того, може бути визначена ефективна кількість, що передбачає помітний терапевтичний ефект у пацієнта, та яка може тимчасово вимагатись для введення кожного агенту, щоб забезпечити помітний терапевтичний ефект у пацієнта. Відповідно, в той час як певна доза та схеми введення є проілюстрованими в даному документі, дані приклади ні в якій мірі не обмежують дозу та схему введення, що можуть бути передбаченими для пацієнта на практиці за представленим винаходом.

Слід зазначити, що об'єми дозування можуть варіювати в залежності від типу та тяжкості стану, який слід полегшити, та можуть включати одиничні або багаторазові дози. Необхідно, крім того, розуміти, що для будь-якого конкретного суб'єкта, конкретні схеми дозування повинні бути скориговані протягом періоду часу відповідно до індивідуальної необхідності та професійної оцінки суб'єкта, якому вводять або контролюють введення композиції, та, що діапазони доз викладені в даному документі є тільки ілюстративними та не є призначеними, щоб обмежити обсяг або застосування на практиці заявленої композиції. Наприклад, дози можуть бути скоригованими на підставі фармакокінетичних або фармакодинамічних параметрів, які можуть включати клінічні ефекти, такі як токсичні ефекти та/або лабораторні значення. Таким чином, представлений винахід охоплює підвищення дози у одного й того ж пацієнта, яке визначається кваліфікованим фахівцем. Визначення відповідних дозувань та схем введення хіміотерапевтичного агенту є добре відомим в даній галузі з рівня техніки та повинне бути зрозумілим, щоб бути охопленим кваліфікованим фахівцем, оскільки забезпечується викладками, розкритими в даному документі.

Кількість сполуки за винаходом, яку вводять, залежатиме від суб'єкта, якого лікують, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, природи сполуки та рішення щодо призначення лікаря. Однак, ефективне дозування знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг на кг маси тіла на день, переважно, від приблизно 1 до приблизно 35 мг/кг/день, однією або розділеними дозами. Для людини масою 70 кг, це становитиме кількість від приблизно 0,05 до приблизно 7 г/день, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 2,5 г/день. В деяких випадках, рівні дозування нижчі нижньої межі вказаного діапазону можуть бути більш, ніж достатніми, тоді як в інших випадках ще більші дози можуть бути застосовані без виникнення будь-якої шкідливої побічної дії, за умови, що такі більш великі дози спочатку ділять на декілька невеликих доз для введення протягом дня.

Композиції та шляхи введення

Як використовується в даному документі, "фармацевтично прийнятний носій" стосується носія або розріджувача, що не викликає значного подразнення організму та не зменшує біологічну активність та властивості активної сполуки, яку вводять.

Фармацевтично прийнятний носій може включати будь-який загальноприйнятий фармацевтичний носій або ексципієнт. Вибір носія та/або ексципієнту буде в великій мірі

залежати від чинників, таких як конкретний спосіб введення, вплив носія або ексципієнту на розчинність та стабільність та природа дозованої форми.

Прийнятні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, воду та різні органічні розчинники (такі як гідрати та сольвати). Фармацевтичні композиції можуть, якщо необхідно, містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язуючі речовини, ексципієнти, тощо. Таким чином, для перорального введення, таблетки, які містять різні ексципієнти, такі як лимонна кислота, можуть застосовувати разом з різними розпушувачами, такими як крохмаль, альгінова кислота та певні складні силікати та зі зв'язуючими агентами, такими як сахароза, желатин та аравійська камедь. Приклади, без обмеження, ексципієнтів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри та типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії та поліетиленгліколі. Додатково, змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, часто є корисними для таблетування. Тверді композиції подібного типу, крім того, можуть застосовувати в м'яких та твердих наповнених желатинових капсулах. Необмежуючі приклади матеріалів, внаслідок цього, включають лактозу або молочний цукор та високомолекулярні поліетиленгліколі. Коли бажаними є водні суспензії або еліксири для перорального введення, то активну сполуку в них можуть комбінувати з різними підсолоджуючими або ароматизуючими агентами, підфарбовуючими речовинами або барвниками та, якщо потрібно, емульгуючими агентами або суспендуєчими агентами, разом з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Фармацевтична композиція може, наприклад, знаходитись в формі прийнятній для перорального введення, такої як таблетка, капсула, драже, порошок, композиції з уповільненим вивільненням, розчин або суспензія, для парентеральної ін'єкції, такої як стерильний розчин, суспензія або емульсія, для місцевого введення, такої як мазь або крем, або для ректального введення, такої як супозиторій.

Ілюстративні форми для парентерального введення включають розчини або суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад, водних розчинах пропіленгліколю або декстрози. Такі дозовані форми можуть бути відповідно буферними, якщо потрібно.

Фармацевтична композиція може бути в одиничних дозованих формах прийнятних для одноразового введення точних дозувань.

Фармацевтичні композиції прийнятні для доставки сполук за винаходом та способи їх виробництва будуть очевидними кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки. Такі композиції та способи їх виробництва можуть бути знайдені, наприклад, в 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Сполуки за винаходом можуть вводити перорально. Пероральне введення може включати ковтання, таким чином, що сполука попадає в шлунково-кишковий тракт, або можуть застосовувати або букальне, або сублінгвальне введення, за яким сполука попадає в ток крові безпосередньо з роту.

Композиції прийнятні для перорального введення включають тверді композиції, такі як таблетки, капсули, що містять частинки, рідини або порошки, пастилки (включаючи наповнені рідиною), жувальні, мульти- та нано-частинки, гелі, твердий розчин, ліпосому, плівки (включаючи мукоадгезивні), вагінальні супозиторії, спреї та рідкі композиції.

Рідкі композиції включають суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі композиції можуть застосовувати як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах та, як правило, включають носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або прийнятну олію, та один або більше емульгуючих агентів та/або суспендуєчих агентів. Рідкі композиції, крім того, можуть бути отримані шляхом розчинення твердої речовини, наприклад, з саше.

Сполуки за винаходом, крім того, можуть застосовувати в швидко-розчинних, швидко-розпадаючих дозованих формах, таких як ті, що описані в [Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 Liang та Chen (2001)], розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Для таблетованих дозованих форм, в залежності від дози, діюча речовина може складати від 1 мас. % до 80 мас. % дозованої форми, більш переважно, від 5 мас. % до 60 мас. % дозованої форми. На додадок до діючої речовини, таблетки, як правило, містять розпушувач. Приклади розпушувачів включають натрію крохмаль гліколят, натрію карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, заміщену нижчим алкілом гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, попередньо желатинизований крохмаль та натрію альгінат. Як правило, розпушувач буде становити від 1 мас. % до 25 мас. %, переважно від 5 мас. % до 20 мас. % дозованої форми.

Зв'язуючі речовини, як правило, застосовують, щоб надати когезивні властивості таблетованій композиції. Прийнятні зв'язуючі речовини включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні та синтетичні камеді, полівінілпіролідон, попередньо желатинизований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки також можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений при розпиленні моногідрат, безводний, тощо), маніт, ксиліт, декстрозу, сахарозу, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль та дигідрат двоосновного фосфату кальцію.

Таблетки, крім того, можуть необов'язково включати поверхнево-активні агенти, такі як лаурилсульфат натрію та полісорбат 80, та ковзкі речовини, такі як діоксид силіцію та тальк. Коли присутні, поверхнево-активні агенти, як правило, знаходяться в кількостях від 0,2 мас. % до 5 мас. % таблетки, та ковзкі речовини, як правило, від 0,2 мас. % до 1 мас. % таблетки.

Таблетки, як правило, також містять змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарилфумарат натрію та суміші зі стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Змащувальні речовини, як правило, є присутніми в кількостях від 0,25 мас. % до 10 мас. %, переважно від 0,5 мас. % до 3 мас. % таблетки.

Інші загальноприйняті інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, ароматизуючі агенти, консерванти та агенти, які маскують смак.

Ілюстративні таблетки містять аж до приблизно 80 мас. % діючої речовини, від приблизно 10 мас. % до приблизно 90 мас. % зв'язуючої речовини, від приблизно 0 мас. % до приблизно 85 мас. % розріджувача, від приблизно 2 мас. % до приблизно 10 мас. % розпушувача, та від приблизно 0,25 мас. % до приблизно 10 мас. % змащувальної речовини.

Суміші для таблеток можуть пресувати безпосередньо або застосовуючи роликовий прес, щоб сформувати таблетки. Суміші для таблеток або частини сумішей альтернативно можуть бути волого-, сухо- або розплавлено-гранульованими, розплавлено затверділими або одержаними екструзійно перед таблетуванням. Кінцева композиція може включати один або більше шарів та можуть бути покритими або непокритими; або інкапсульованими.

Склад таблетки детально обговорюється в ["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", Н. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)], розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Тверді композиції для перорального введення можуть бути сформульованими для негайного та/або модифікованого вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Прийнятні композиції з модифікованим вивільненням є описаними в [патенті США № 6,106,864]. Деталі інших технологій прийнятного вивільнення, такі як високоенергетичні дисперсії, та осмотичні та покриті частинки, можуть бути знайдені в [Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)]. Застосування жувальної камеді для досягнення контрольованого вивільнення є описаним в [WO 00/35298]. Розкриття даних посилань є включеними в даний документ шляхом посилання в своєму повному обсязі.

Сполуки за винаходом, крім того, можуть вводити безпосередньо в ток крові, в м'яз або у внутрішній орган. Прийнятні способи для парентерального введення включають внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревинне, інтратекальне, внутрішньошпуночкове, внутрішньоуретральне, інтрастернальне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове та підшкірне. Прийнятні пристрої для парентерального введення включають голкові (включаючи мікроголкові) шприці, безголкові шприці та інфузійні пристрої.

Парентеральні композиції, як правило, є водними розчинами, які можуть містити ексципієнти, такий як солі, вуглеводи та буферні агенти (переважно з рН від 3 до 9), але, для деяких застосувань, вони можуть бути більш прийнятно сформульовані як стерильний неводний розчин або як суха форма, щоб бути застосованою в поєднанні з прийнятним носієм, таким як стерильна, апірогенна вода.

Приготування парентеральних композицій в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, може бути легко здійснене, застосовуючи стандартні фармацевтичні способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Розчинність сполук за винаходом, яку застосовують в приготуванні парентеральних розчинів, може бути збільшеною шляхом застосування відповідних способів формуляції, таких як введення агентів, що підвищують розчинність.

Композиції для парентерального введення можуть бути сформульованими такими, що мають негайне та/або модифіковане вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення включають відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та

програмоване вивільнення. Таким чином, сполуки за винаходом можуть потенціально бути сформульованими як тверда, напівтверда або тиксотропна рідина для введення як імплантоване депо, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких композицій включають покриті лікарським засобом стенти та PGLA мікросфери.

Сполуки за винаходом, крім того, можуть вводити місцево на шкіру або слизову, тобто, дермально або трансдермально. Місцеві композиції для даної мети включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, накладні пов'язки, піни, плівки, шкірні пластирі, капсули-імпланти, імпланти, спонжі, волокна, бандажі та мікроемульсії. Ліпосоми, крім того, можуть застосовувати. Типові носії включають спирт, воду, мінеральну олію, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь та пропіленгліколь. Підсилювачі проникності можуть вводитись; дивись, наприклад, [J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999)]. Інші способи місцевого введення включають доставку за допомогою електропорації, іонофореза, фонофореза, сонофореза та мікроголкової або безголкової (наприклад, Powderject™, Bioject™, тощо) ін'єкції. Розкриття даних посилень є включеними в даний документ шляхом посилення в своєму повному обсязі.

Композиції для місцевого введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Сполуки за винаходом також потенційно можуть вводити інтраназально або шляхом інгаляції, як правило, в формі сухого порошку (або самостійно, як суміш, наприклад, в сухій суміші з лактозою, або як змішану компонентну частку, наприклад, змішані з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з інгалятора сухого порошку або у вигляді аерозольного спрею з контейнера під тиском, насосу, спрею, аерозольного інгалятора (переважно аерозольного інгалятора з використанням електрогідродинаміки для отримання дрібнодисперсного туману) або небулайзера, з або без застосування прийнятного пропеллента, такого як 1,1,1,2-тетрафлуоретан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуорпропан. Для інтраназального застосування порошок може включати біоадгезивний агент, наприклад хітозан або циклодекстрин.

Контейнер під тиском, насос, спрей, аерозольний розпилювач або небулайзер може містити розчин або суспензію сполуки(с) за винаходом, що містить, наприклад, етанол, водний етанол або прийнятний альтернативний агент для диспергування, солюбілізування або подовження вивільнення активної речовини, пропеллент(и), як розчинник та необов'язкова поверхнево-активну речовину, така як сорбітану триолеат, олеїнова кислота або олігомолочна кислота.

Перед використанням в композиції сухого порошку або суспензії, продукт лікарського засобу мікронізують до розміру прийнятного для доставки шляхом інгаляції (як правило, менше, ніж 5 мікрон). Це можуть досягати будь-яким прийнятним способом подрібнення, таким як розмелювання на спіральному струменевому млині, на струменевому млині з псевдозрідженим шаром, обробки надкритичною рідиною з утворенням наночастинок, гомогенізації високого тиску або сушки з розпиленням.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або ГПМЦ), білстери та картриджі для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути сформульованими так, щоб містити порошкоподібну суміш сполуки за винаходом, прийнятну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль, та модифікатор активності, такий як L-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводної або у формі лактози моногідрату, переважно остання. Інші прийнятні ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу та трегалозу.

Прийнятна композиція у вигляді розчину для застосування в аерозольному розпилювачі, застосовуючи електрогідродинаміку для отримання дрібнодисперсного туману може містити від 1 мкг до 20 мг сполуки за винаходом на одне натискання та об'єм натискання може варіювати від 1 мкл до 100 мкл. Типова композиція включає сполуку за винаходом, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол та хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть застосовувати замість пропіленгліколю, включають гліцерин та поліетиленгліколь.

Прийнятні ароматизатори, такі як ментол та левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрію, можуть бути додані до даних композицій за винаходом, призначених для інгаляційного/інтраназального введення.

Композиції для інгаляційного/інтраназального введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення, застосовуючи, наприклад, полі(DL-співполімер молочної та гліколевої кислот (PGLA)). Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

У випадку сухих порошкових інгаляторів та аерозолів, дозована одиниця визначається за допомогою клапана, який випускає відміряну кількість. Одиниці відповідно до винаходу, як правило, є підготовленими для введення відміряної дози або “вприскування”, що містить бажану кількість сполуки за винаходом. Загальну добову дозу можуть вводити у вигляді разової

5 дози або, більш звичайно, у вигляді розділених доз протягом дня. Сполуки за винаходом можуть вводити ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторію, пессарію або клізми. Масло-какао є традиційною основою супозиторіїв, але в разі потреби можуть застосовувати різні альтернативи.

10 Композиції для ректального/вагінального введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

15 Сполуки за винаходом також можуть вводити безпосередньо в око або вухо, як правило, у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-регульованому, стерильному сольовому розчині. Інші композиції, прийнятні для очного та вушного введення включають мазі, здатні до біологічного розкладання (наприклад, здатні до абсорбування гелеві спонжі, колаген) та нездатні до біологічного розкладання (наприклад, силікон) імпланти, капсули-імпланти, лінзи та аерозольні або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Полімер, такий як перехресно-зшита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова

20 кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза або метилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, гелланова камедь, можуть бути введені разом з консервантом, таким як бензалконію хлорид. Такі композиції, крім того, можуть доставлятися за допомогою іонофорезу. Композиції для очного/вушного введення можуть бути сформульованими таким чином, що

25 забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Інші технології

30 Сполуки за винаходом можуть комбінуватися з розчинними макромолекулярними частинками, такими як циклодекстрин та його прийнятні похідні, або полімерами, що містять поліетиленгліколь, для того, щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, маскування смаку, біодоступність та/або стабільність для застосування в будь-якому із зазначених вище способів введення.

35 Комплекси лікарський засіб - циклодекстрин, наприклад, можуть використовуватися для різних дозованих форм та шляхів введення. Як комплекси включення, так і комплекси не включення можуть потенційно застосовуватися. Як альтернатива безпосередньому комплексоутворенню з діючою речовиною, циклодекстрин можуть застосовувати як допоміжну добавку, тобто як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільш широко застосованими для даних цілей є альфа-, бета- та гамма-циклодекстрини, приклади яких можуть бути знайдені в

40 публікаціях [PCT №№ WO 91/11172, WO 94/02518 та WO 98/55148], розкриття яких є включеними в даний документ як посилання в повному обсязі.

Дозування

45 Кількість активної сполуки, яку вводять, буде залежати від суб'єкта, що піддають лікуванню, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, природи сполуки та рішення лікаря щодо призначення. Однак, ефективна доза, як правило, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг на кг маси тіла на день, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 35 мг/кг/день, як одноразову або розділені дози. Для людини вагою 70 кг це буде кількістю від приблизно 0,07 мг/день до приблизно 7000 мг/день, переважно, від приблизно 0,7 до приблизно 2500 мг/день. В деяких випадках, рівні дозування нижче нижньої межі вищевказаного діапазону

50 можуть бути більше ніж достатніми, тоді як в інших випадках можуть застосовувати ще більш високі дози, не викликаючи жодних шкідливих побічних ефектів, де такі великі дози, як правило, розділяють на декілька менших доз для введення протягом дня.

Набір з частин

55 Оскільки бажаним може бути введення комбінації активних сполук, наприклад, з метою лікування конкретного захворювання або стану, що знаходиться в межах обсягу представленого винаходу, то дві або більше фармацевтичних композиції, щонайменше, одна з яких містить сполуку відповідно до винаходу, з метою зручності, можуть бути об'єднані в форму набору, прийнятну для спільного введення композицій. Таким чином, набір за винаходом включає дві або більше окремі фармацевтичні композиції, щонайменше, одна з яких містить сполуку за

60 винаходом, та засіб для роздільного зберігання зазначених композицій, такий як контейнер,

розділений флакон або розділений пакет з фольги. Прикладом такого набору є звичайне блістерне пакування, яке застосовують для пакування таблеток, капсул, тощо.

Набір за винаходом є особливо прийнятним для введення різних дозованих форм, наприклад, пероральних та парентеральних, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування, або для крапельного введення окремих композицій проти один одного. Для того, щоб сприяти відповідності, набір, як правило, включає інструкції щодо введення та може бути забезпечений пам'яткою.

Комбінована терапія

Як застосовується в даному документі, термін “комбінована терапія” стосується введення сполуки за винаходом разом з, щонайменше, одним додатковим фармацевтичним або лікарським агентом (наприклад, протираковим агентом), або послідовно або одночасно.

Як зазначено вище, сполуки за винаходом можуть застосовуватися в комбінації з одним або більше додатковими протираковими агентами. Ефективність сполук за винаходом в деяких пухлинах може бути посилена шляхом комбінації з іншими схваленими або експериментальними терапіями раку, наприклад, опроміненням, хірургією, хіміотерапевтичними агентами, цільовими терапіями, агентами, які інгібують інші сигнальні шляхи, які є де зрегульованими в пухлинах, та інші імунні посилюючі агенти, такі як антагоністи PD-1 та подібні.

Коли застосовують комбіновану терапію, то один або більше додаткових протиракових агентів можуть вводити послідовно або одночасно зі сполукою за винаходом. В одному варіанті здійснення, додатковий протираковий агент вводять ссавцю (наприклад, людині) перед введенням сполуки за винаходом. В іншому варіанті здійснення, додатковий протираковий агент вводиться ссавцю після введенням сполуки за винаходом. В іншому варіанті здійснення, додатковий протираковий агент вводять ссавцю (наприклад, людині) одночасно з введенням сполуки за винаходом.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування аномального клітинного росту у ссавця, включаючи людину, яка містить певну кількість сполуки за винаходом, як описано вище (включаючи гідрати, сольвати та поліморфи зазначеної сполуки або її фармацевтично прийнятних солей), в комбінації з одним або більше (переважно одним - трьома) протираковими терапевтичними агентами.

Способи синтезу

Сполуки за винаходом отримують відповідно до ілюстративних процедур, представлених в даному документі, та їх модифікацій, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

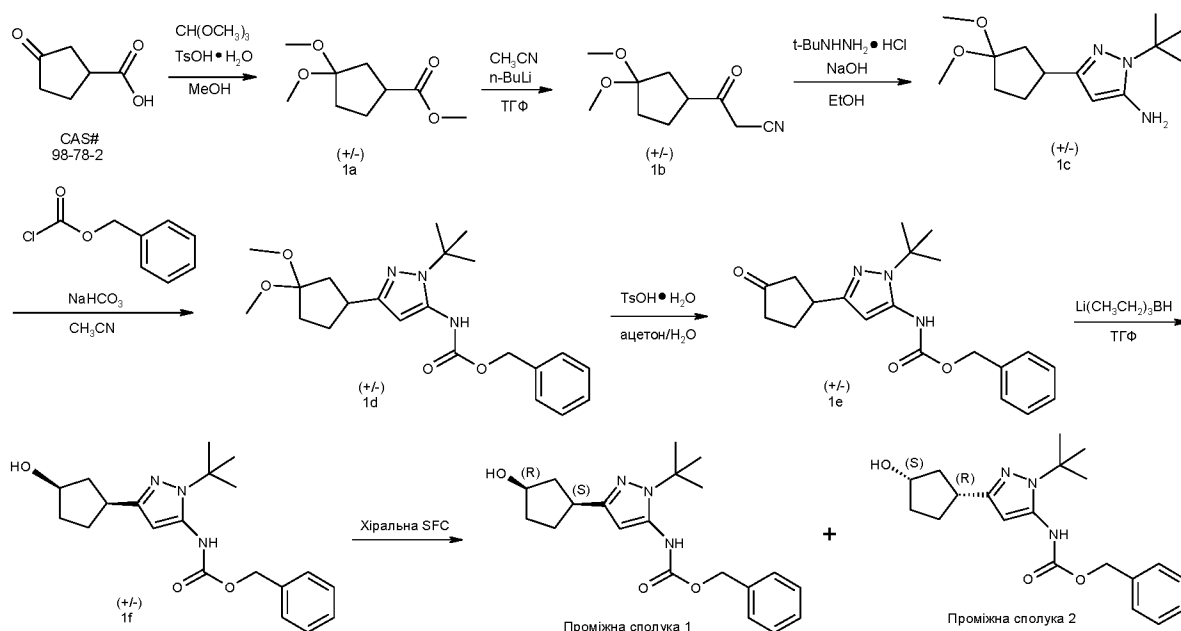
Наступні скорочення використовують в усіх прикладах: “Ac” означає ацетил, “AcO” або “OAc” означає ацетокси, “ACN” означає ацетонітрил, “водн.” означає водний, “атм.” означає атмосферу(и), “BOC”, “Boc” або “boc” означає N-трет-бутоксикарбоніл, “Bn” означає бензил, “Bu” означає бутил, “nBu” означає нормальний бутил, “tBu” означає трет-бутил, “Cbz” означає бензилкарбоніл, “DXM” (CH₂Cl₂) означає метилхлорид/дихлорметан, “д.н.” означає діастереомерний надлишок, “DEA” означає діетиламін, “DIPEA” означає діізопропілетиламін, “DMA” означає N,N-диметилацетамід, “DMAP” означає 4-диметиламінопіридин, “DMF” означає N,N-диметилформамід, “DMCO” означає диметилсульфоксид, “е.н.” означає енантіомерний надлишок, “Et” означає етил, “EtOAc” означає етилацетат, “EtOH” означає етанол, “HATU” означає 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію 3-оксид гексафлуорфосфат, “HOAc” або “AcOH” означає оцтову кислоту, “i-Pr” або “iPr” означає ізопропіл, “IPA” означає ізопропіловий спирт, “Me” означає метил, “MeOH” означає метанол, “МС” означає мас-спектрометрію, “MTBE” означає метил-трет-бутиловий етер, “Ph” означає феніл, “нас.” означає насичений, “SFC” означає надкритичну рідинну хроматографію, “ТЗР” означає пропілфосфоновий ангідрид, “ТФО” означає трифлуороцтову кислоту, “ТГФ” означає тетрагідрофуран, “ТШХ” означає тонкошарову хроматографію, “Rf” означає фракцію утримування, “~” означає приблизно, “rt” означає час утримування, “год.” означає години, “хв.” означає хвилини.

ПРИКЛАДИ

Отримання проміжних сполук синтезу

Проміжна сполука 1: бензил {1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамату;

Проміжна сполука 2: бензил {1-трет-бутил-3-[(1R,3S)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамат.



Дві паралельні реакції, при цьому кожна включає розчин ($\pm$)-3-оксоциклопентанкарбонової кислоти (CAS#98-78-2, 900 г, 7,02 моль) в метанолі (5 л) при 13 °С кожен обробляли триметилортоформіатом (4,47 кг, 42,15 моль, 4,62 л) та 4-толуолсульфонової кислоти моногідратом (26,72 г, 140,5 ммоль). Суміші перемішували при 13 °С протягом 25 годин. Кожну серію гасили окремо нас. водн. NaHCO_3 (1 л), потім дві серії об'єднували та концентрували в вакуумі, щоб видалити більшість метанолу. Залишок розбавляли етилацетатом (4 л), та шари розділяли. Водний шар додатково екстрагували етилацетатом (2x1л). Об'єднані органічні шари промивали нас. водн. NaCl (3x1л), сушили над магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували в вакуумі, отримуючи ($\pm$)-метил 3,3-диметоксициклопентанкарбоксилат (1a, 2,5 кг, 13,28 моль, 94 %) у вигляді світло-жовтої олії. ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ =3,67 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,94-2,82 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 2H), 1,99-1,76 (м, 4H).

Розчин н-бутиллітію (3,44 л 2,5 М розчину в гексанах, 8,6 моль) додавали до реактора, який містить ТГФ (3 л) при -65 °С. Безводний ацетонітрil (453 мл, 353 г, 8,61 моль) додавали по краплям, досить повільно для підтримання температури всередині нижче -55 °С. Суміш перемішували протягом додаткової 1 години при -65 °С. Розчин ($\pm$)-метил 3,3-диметоксициклопентанкарбоксилату (1a, 810 г, 4,30 моль) в ТГФ (1 л) потім додавали по краплям, досить повільно для підтримання температури всередині нижче -50 °С. Після перемішування протягом додаткової години при -65 °С, реакцію гасили водою (4 л), нейтралізували водн. HCl (1 М) до pH 7, та екстрагували етилацетатом (3x3 л). Об'єднані органічні шари промивали нас. водн. NaCl (2x3 л), сушили над магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували в вакуумі, отримуючи сирий ($\pm$)-3-(3,3-диметоксициклопентил)-3-оксопропаннітрil (1b, 722 г, 3,66 моль, 85 %) у вигляді червоної олії, яку використовували без додаткової очистки.

Твердий натрію гідроксид (131,4 г, 3,29 моль всього) додавали частинами до суспензії трет-бутилгідрозину гідрохлориду (409,4 г, 3,29 моль) в етанолі (3 л) при 16-25 °С. Перемішування продовжували при 25 °С протягом 1 години. Розчин сирий ($\pm$)-3-(3,3-диметоксициклопентил)-3-оксопропаннітрil (1b, 540 г, 2,74 моль) в етанолі додавали при 25 °С, потім суміш нагрівали до 75 °С всередині та перемішували протягом 30 годин. Реакцію фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, отримуючи сирий продукт у вигляді червоної олії. Даний продукт об'єднували із сирим з трьох або більше ідентично отриманих серій (кожен виходячи з 540 г 1b; 2,16 кг, 10,96 моль загалом для 4 серій), та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 0-35 % етилацетатом в петролейному етері), отримуючи ($\pm$)-1-трет-бутил-3-(3,3-диметоксициклопентил)-1H-піразол-5-аміну (1c, 1,60 кг, 5,98 моль, 54 % вихід) у вигляді червоної олії. ^1H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ =5,41 (с, 1H), 3,50 (ш с, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 3,13 (тт, J=7,9, 9,6 Гц, 1H), 2,25 (дд, J=8,0, 13,3 Гц, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 1H), 1,83 (дд, J=10,8, 12,8 Гц, 2H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,60 (с, 9H).

Бензил хлорформіат (563,6 мл, 676,3 г, 3,96 моль) додавали до охолодженого (0-5 °С) розчину ($\pm$)-1-трет-бутил-3-(3,3-диметоксициклопентил)-1H-піразол-5-аміну (1c, 530 г, 1,98 моль) в ацетонітрilі (3,5 л). Суміш перемішували при 23 °С протягом 2 годин, та потім частинами

додавали твердий натрію гідрокарбонат (532,9 г, 6,34 моль). Перемішування продовжували при 23 °С протягом 26 годин. Отриману в результаті суспензію фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, отримуючи сирий (±)-бензил [1-трет-бутил-3-(3,3-диметоксициклопентил)-1Н-піразол-5-іл]карбамат (1d, 980 г, 1,98 моль max) у вигляді червоної олії, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Розчин сирого (±)-бензил [1-трет-бутил-3-(3,3-диметоксициклопентил)-1Н-піразол-5-іл]карбамату (1d, 980 г, 1,98 моль max) в ацетоні (2 л) та воді (2 л) при 18 °С обробляли 4-толуолсульфонові кислоти моногідратом (48,75 г, 256,3 ммоль). Суміш нагрівали до 60 °С всередині протягом 20 годин. Після концентрування в вакуумі, щоб видалити більшість ацетону, водний залишок екстрагували дихлорметаном (3x3 л). Об'єднані органічні екстракти сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували в вакуумі до сирі червоної олії. Даний сирий продукт об'єднували із сирим з двох інших ідентично отриманих серій (кожну отримували з 1,98 моль 1с, 5,94 моль загально для 3 серій), та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 0-50 % етилацетатом в петролейному етері), отримуючи (±)-бензил [1-трет-бутил-3-(3-оксоциклопентил)-1Н-піразол-5-іл]карбамат (1е, 1,6 кг) у вигляді жовтої твердої речовини. Дану тверду речовину перемішували в 10:1 петролейному етері/етилацетаті (1,5 л) при 20 °С протягом 18 годин. Отриману в результаті суспензію фільтрували, відфільтрований корж промивали петролейним етером (2x500 мл), та тверді речовини сушили в вакуумі, отримуючи (±)-бензил [1-трет-бутил-3-(3-оксоциклопентил)-1Н-піразол-5-іл]карбамат (1е, 1,4 кг, 3,9 моль, 66 % об'єднаний за трьома серіями). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ=9,12 (ш с, 1Н), 7,56-7,13 (м, 5Н), 6,03 (с, 1Н), 5,12 (с, 2Н), 3,41-3,27 (м, 1Н), 2,48-2,39 (м, 1Н), 2,34-2,10 (м, 4Н), 1,98-1,81 (м, 1Н), 1,48 (с, 9Н).

Розчин (±)-бензил [1-трет-бутил-3-(3-оксоциклопентил)-1Н-піразол-5-іл]карбамату (1е, 320 г, 0,900 моль) в ТГФ (1,5 л) дегазували в вакуумі та продували сухим азотом (3 цикли), потім охолоджували до -65 °С всередині. Розчин літію триетилборгідрид (1,0 М в ТГФ, 1,80 л, 1,80 моль) додавали по краплям зі швидкістю, за якої температура всередині підтримувалась нижче -55 °С, потім перемішування продовжували при -65 °С протягом 1,5 годин. Реакційну суміш гасили нас. водн. NaHCO₃ (1,5 л) при від -40 до -30 °С. Гідрогену пероксид (30 % водний, 700 г) додавали до суміші по краплям, при цьому температуру всередині підтримували при від -10 до 0 °С. Суміш перемішували при 10 °С протягом 1 години, потім екстрагували етилацетатом (3x2 л). Об'єднані органічні шари промивали нас. водн. Na₂SO₃ (2x1 л) та нас. водн. NaCl (2x1 л). Органічні шари сушили над магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували в вакуумі, отримуючи сирі жовту олію. Сирий продукт з даної серії об'єднували з сирим з трьох інших, ідентично отриманих серій (кожен виходячи з 0,900 моль 1е, загально 3,60 моль) для очистки. Перед хроматографією, об'єднана суміш показала ~3,3:1 цис/транс співвідношення за ЯМР. Об'єднані сирий продукт чистили двічі, використовуючи силікагелеву хроматографію, елюювання 0-50 % етилацетат в дихлорметані), отримуючи (±)-транс-бензил [1-трет-бутил-3-(3-гідроксициклопентил)-1Н-піразол-5-іл]карбамат (1f, 960 г) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку додатково чистили тритурацією, як описується нижче.

Попередню серію 1f отримували з меншого масштабу реакцій, виходячи загально зі 120 г 1е (0,34 моль). Пропущений через колонку продукт з даної серії об'єднували з пропущеним через колонку продуктом із серії вище (яку отримували з 3,60 моль 1е, для загально 3,94 моль 1е, який використовували для всіх об'єднаних серій), суспендували в 10:1 дихлорметані/метанолі (1,5 л), та перемішували при 20 °С протягом 16 годин. Суспензію фільтрували, та відфільтрований корж промивали петролейним етером (2x500 мл). Тверді речовини сушили в вакуумі, отримуючи чистий (±)-транс-бензил [1-трет-бутил-3-(3-гідроксициклопентил)-1Н-піразол-5-іл]карбамат (1f, 840 г, 2,35 моль, 60 % загальний вихід для всіх об'єднаних серій) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ=9,07 (ш с, 1Н), 7,45-7,27 (м, 5Н), 5,92 (с, 1Н), 5,11 (с, 2Н), 4,57 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 4,21-4,07 (м, 1Н), 2,88 (квін, J=8,6 Гц, 1Н), 2,24-2,13 (м, 1Н), 1,92-1,78 (м, 1Н), 1,78-1,62 (м, 2Н), 1,61-1,53 (м, 1Н), 1,47 (с, 9Н), 1,52-1,43 (м, 1Н). MS: 358 [M+H]⁺.

Енантіомери (±)-транс-бензил [1-трет-бутил-3-(3-гідроксициклопентил)-1Н-піразол-5-іл]карбамат (1f, 700 г, 1,96 моль) розділяли з використанням хіральної SFC.

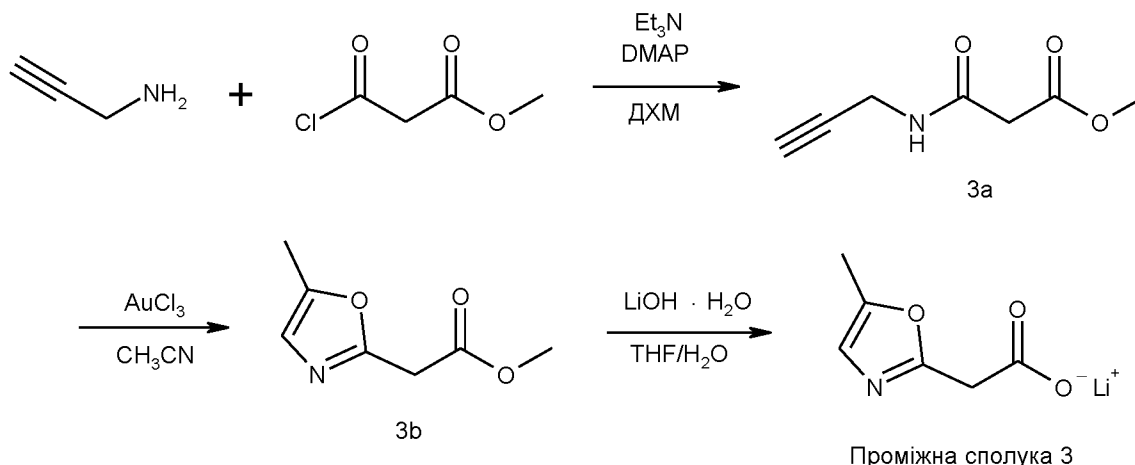
Продукт з першого піка елюювання енантіомера (310 г твердий) суспендували в метанолі/петролейному етері (1:10, 1 л) та перемішували при 25 °С протягом 1 години. Суспензію фільтрували, відфільтрований шар промивали петролейним етером (2x500 мл), та тверді речовини сушили в вакуумі, отримуючи бензил {1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гідроксициклопентил]-1Н-піразол-5-іл]карбамат (Проміжна сполука 1, 255 г, 713 ммоль, 36 %, >99 % е.н.) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ=9,08 (ш с, 1Н), 7,58-7,20 (м, 5Н), 5,92 (с, 1Н), 5,11 (с, 2Н), 4,57 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 4,19-4,09 (м, 1Н), 2,88 (квін, J=8,6 Гц, 1Н), 2,24-2,13 (м, 1Н), 1,91-1,79 (м, 1Н), 1,79-1,61 (м, 2Н), 1,61-1,53 (м, 1Н), 1,47 (с, 9Н), 1,52-1,44

(м, 1H). МС: 358 [M+H]⁺. Обертання площини поляризації світла $[\alpha]_D^{25} +3,76$ (с 1,0, MeOH). Хіральна чистота: >99 % е.н., час утримання 3,371 хв. Аналіз хіральної SFC здійснювали на колонці ChiralPak AD-3 150x4,6 мм ID, 3 мкм нагрітій до 40 °С, елюювали рухомою фазою CO₂ та градієнтом 0-40 % метанолу+0,05 %DEA понад 5,5 хв., потім утримували на 40 % протягом 3 хв.; з потоком 2,5 мл/хв.

Продукт з другого піка елюювання енантіомера (300 г твердий) суспендували в метанолі/петролейному етері (1:10, 1 л) та перемішували при 25 °С протягом 1 години. Суспензію фільтрували, відфільтрований шар промивали петролейним етером (2x500 мл), та тверді речовини сушили в вакуумі, отримуючи бензил {1-трет-бутил-3-[(1R,3S)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамат (Проміжна сполука 2, 255 г, 713 ммоль, 36 %, 94 % е.н.) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ=9,08 (ш с, 1H), 7,55-7,19 (м, 5H), 5,92 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,57 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,23-4,07 (м, 1H), 2,88 (квін, J=8,7 Гц, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 1H), 1,77-1,61 (м, 2H), 1,61-1,53 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,52-1,44 (м, 1H). МС: 358 [M+H]⁺. Обертання площини поляризації світла $[\alpha]_D^{25} -2,43$ (с 1,0, MeOH). Хіральна чистота: 94 % е.н., час утримання 3,608 хв. Аналіз хіральної SFC здійснювали на колонці ChiralPak AD-3 150x4,6 мм ID, 3 мкм, яку нагрівали до 40 °С, елюювали рухомою фазою CO₂ та градієнтом 0-40 % метанол+0,05 %DEA понад 5,5 хв., потім утримували на 40 % протягом 3 хв.; з потоком 2,5 мл/хв.

Зразок енантіомера другого елюювання з попередньої серії з $[\alpha]_D^{25} -3,1$ (с 1,1, MeOH) та 96 % е.н. кристалізували з дихлоретану/пентану. Кристалічну структуру отримували з використанням низькомолекулярної рентгенівської кристалографії, яка показала (1R,3S) геометрія. Абсолютна стереохімія Проміжної сполуки 2 була, таким чином, асигнована (1R,3S) на основі її співставимого обертання площини поляризації світла та порядку елюювання в аналітичному методі. Проміжна сполука 1, енантіомер Проміжної сполуки 2, була, таким чином, асигнована (1S,3R) стереохімія.

Проміжна сполука 3: (5-метил-1,3-оксазол-2-іл)оцтова кислота



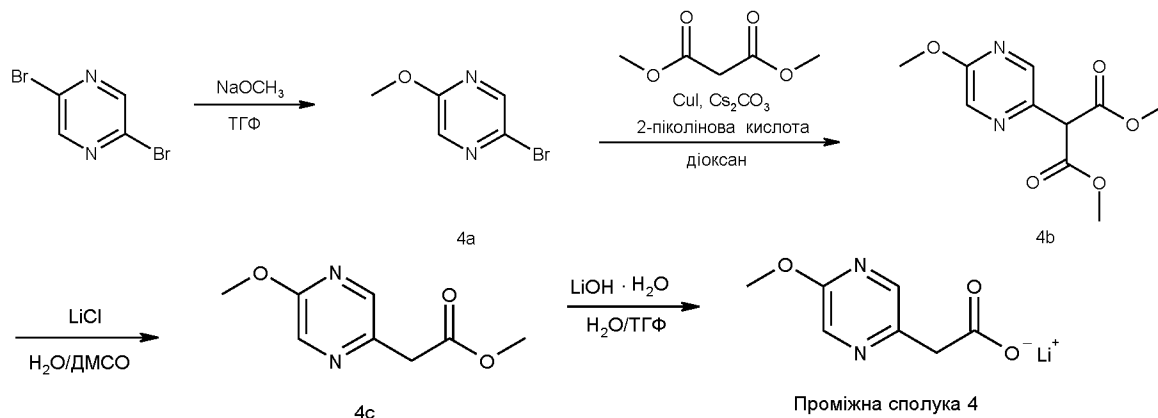
Розчин проп-2-іл-1-амін (25,0 г, 450 ммоль) в дихлорметані (500 мл) при 15 °С обробляли триетиламіном (138 г, 1360 ммоль) та DMAP (5,55 г, 45,4 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С, та по краплям додавали метил 3-хлор-3-оксопропаноат (74,4 г, 545 ммоль) протягом 30 хвилин. Отриманий в результаті розчин перемішували при 15 °С протягом 16 годин, потім йому давали постояти при такій температурі протягом 2 днів. Отриману в результаті суспензію фільтрували, фільтрат концентрували в вакуумі, та залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 60 % EtOAc/ петролейному етері), отримуючи метил 3-оксо-3-(проп-2-ін-1-іламіно)пропаноат (3a, 47 г, 67 %, 90 % чистий за ЯМР) у вигляді світло-жовтої олії. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,43 (ш с, 1H), 4,09 (дд, J=2,6, 5,3 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 2,25 (с, 1H).

Дві паралельні серії проводили відповідно до наступної процедури: Розчин метил 3-оксо-3-(проп-2-ін-1-іламіно)пропаноат (3a, 23,5 г, 151 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) обробляли золота трихлоридом (2,50 г, 8,24 ммоль) при кімнатній температурі (20 °С). Отриману в результаті суміш нагрівали до 70 °С протягом 16 годин в темряві. Дві серії потім об'єднували, фільтрували, щоб видалити каталізатор, та фільтрат концентрували насуху. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 40 % EtOAc/петролейному етері), отримуючи метил (5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетат (3b, 26,5 г, 56,5 % для об'єднаних серій) у

вигляді світло-жовтої олії. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=6,68$ (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,30 (д, $J=1,3$ Гц, 3H).

Розчин метил (5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетату (3b, 26,5 г, 170,8 ммоль) в ТГФ (80 мл) та воді (20 мл) обробляли літію гідроксиду моногідратом (7,17 г, 171 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі (25 °С) протягом 2 годин. Суміш концентрували, щоб видалити більшість ТГФ, потім залишок розбавляли водою (25 мл) та екстрагували дихлорметаном (2x30 мл). Водний шар концентрували, отримуючи сирий продукт (~26 г), який додатково чистили тритурацією з EtOAc/MeOH (об./об. 10/1), отримуючи літію (5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетат (Проміжна сполука 3, 21,7 г, 90 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДЕЙТЕРІЮ ОКСИД) $\delta=6,63$ (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,22 (д, $J=1,0$ Гц, 3H).

Проміжна сполука 4: Літію (5-метоксипіразин-2-іл)ацетат.



Розчин 2,5-дібромпіразин (30,0 г, 126 ммоль) в ТГФ (252 мл) охолоджували до 0 °С. Натрію метоксид (25 мас. % розчин в метанолі, 29,0 мл, 27,3 г, 126 ммоль) додавали по краплям протягом 18 хвилин. Розчин давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 37 годин. Суспензію фільтрували, колбу та відфільтрований корж промивали невеликою кількістю ТГФ, та фільтрат концентрували в вакуумі, отримуючи 2-бром-5-метоксипіразин (4a, 23,80 г, 100 %) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,20$ (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

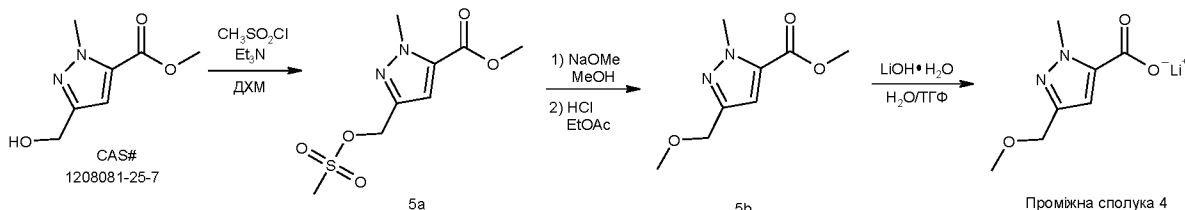
В продукту азотом колбу завантажували купрум(I) йодид (2,82 г, 14,8 ммоль), 2-піколінову кислоту (3,65 г, 29,6 ммоль), цезію карбонат (36,2 г, 111 ммоль), та 2-бром-5-метоксипіразин (4a, 7,00 г, 37,03 ммоль). Колбу знову продували азотом, потім шприцем вводили сухий діоксан (250 мл) та диметилмалонат (22 мл, 192 ммоль). Азот барботували через розчин протягом 10 хвилин. Суміш нагрівали при 100 °С протягом 36 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суспензію фільтрували, та фільтрат концентрували до олії. Тверді речовини, які залишились у відфільтрованому коржі, суспендували у воді (150 мл), та розчин повільно підкислювали 4М HCl (~17 мл). Даний розчин екстрагували етилацетатом (2x150 мл). Етилацетатні екстракти об'єднували з сировою олією, отримані з фільтрату, та всі промивали нас. водн. NH_4Cl (50 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 0-50 % етилацетату в гептані), отримуючи диметил (5-метоксипіразин-2-іл)пропандіоат (4b, 5,94 г, 67 %) у вигляді олії, яка затвердіває при стоянні. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,23$ (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,79 (с, 6H).

Розчин диметил (5-метоксипіразин-2-іл)пропандіоату (4b, 7,30 г, 30,4 ммоль) в ДМСО (51 мл) та воді (3,4 мл) охолоджували до 0 °С. Додавали твердий літію хлорид (5,15 г, 122 ммоль), та суміш нагрівали до 100 °С протягом 17 годин. Темно червоний розчин розподіляли між етилацетатом (150 мл) та водою (300 мл). Водний шар додатково екстрагували етилацетатом (3x50 мл). Об'єднані органічні фази промивали напів-насиченим водн. NaCl та нас. водн. NaCl, сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 0-60 % етилацетату в гептані), отримуючи метил (5-метоксипіразин-2-іл)ацетат (4с, 3,86 г, 70 %) у вигляді олії. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) $\delta=8,18$ (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).

Суспензію метил (5-метоксипіразин-2-іл)ацетату (4с, 3,86г, 21,2 ммоль) та літію гідроксиду моногідрату (889 мг, 21,2 ммоль) в ТГФ (42 мл) та воді (42 мл) перемішували при 25 °С протягом 14 годин. Естер, який не про взаємодіяв, все ще був присутній за РХ-МС, тому

додавали додатковий літію гідроксиду моногідрат (50 мг, 1,2 ммоль), та перемішування продовжували при 25 °С протягом 6 годин. Перетворення все ще не завершилось, таким чином додавали ще більше літію гідроксиду моногідрату (110 мг, 2,62 ммоль; загалом 1,049 г, 25 ммоль), та суміш нагрівали до 30 °С протягом 2 годин. ТГФ видаляли в вакуумі, та водний залишок ліофілізували насуху, отримуючи літію (5-метоксипіразин-2-іл)ацетат (Проміжна сполука 4, 4,272 г, 115 % від теоретичної маси 3,71 г), як суміш з літію гідроксидом. ¹H ЯМР (400МГц, ДЕЙТЕРІЮ ОКСИД) δ=8,14 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,2 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,64 (с, 2H).

Проміжна сполука 5: Літію 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат.



Розчин метансульфонілхлориду (11,32 г, 98,8 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали по краплям до охолодженої (0 °С) суміші з метил 3-(гідроксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилату (CAS# 1208081-25-7, 15,0 г, 88,1 ммоль) та діізопропілетиламіну (14,8 г, 115 ммоль) в дихлорметані (250 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 45 хвилин після того, як завершилось додавання. Реакційну суміш промивали нас. водн. NH₄Cl, та органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи метил 1-метил-3-[[метилсульфоніл]окси]метил-1H-піразол-5-карбоксилат (5а, 22,6 г, >99 %) у вигляді жовтої олії, яку використовували без додаткової очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=6,98 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,20 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,03 (с, 3H).

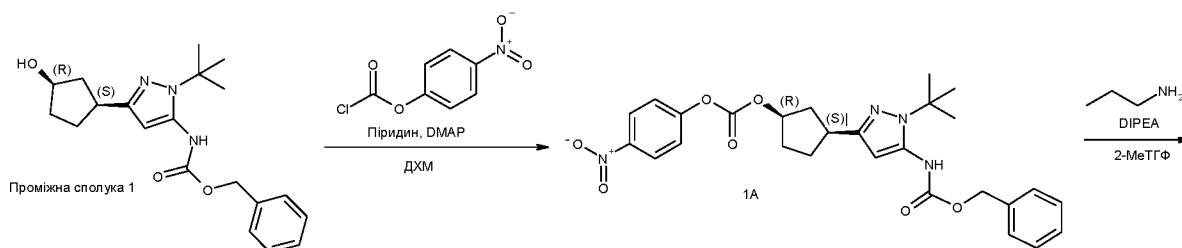
Розчин метил 1-метил-3-[[метилсульфоніл]окси]метил-1H-піразол-5-карбоксилату (5а, 22,6 г, 91,0 ммоль) в метанолі (200 мл) при кімнатній температурі невеликими порціями обробляли твердим натрію метоксидом (9,84 г, 182 ммоль). Реакцію нагрівали до 70 °С протягом 30 хвилин. ТШХ підтвердила частковий гідроліз естеру, таким чином переестерифікація, каламутну суміш підкислювали 4М HCl в етилацетаті (40 мл, 160 ммоль), та нагрівання продовжували при 70 °С протягом 5 годин. Суміш концентрували насуху, отримуючи білу тверду речовину. Дану тверду речовину екстрагували етилацетатом/петролейним етером (1/3, 3x200 мл). Об'єднані екстракти концентрували насуху, потім залишкову тверду речовину знову екстрагували етилацетатом/петролейним етером (1/3, 100 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи метил 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат (5b, 14,5 г, 86 %, 80 % чистий за ЯМР) у вигляді світло-жовтої рідини, яка затвердівала при стоянні. Тільки основний компонент: ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=6,83 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,16 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,39 (с, 3H).

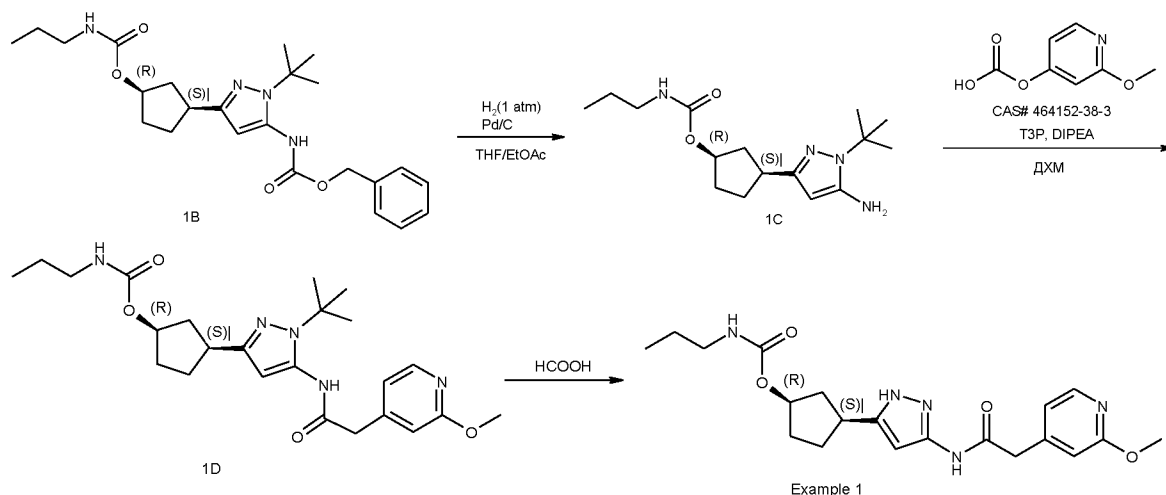
Розчин метил 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилату (5b, 14,5 г, 78,7 ммоль) та літію гідроксиду моногідрату (3,47 г, 82,7 ммоль) в ТГФ (150 мл) та воді (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. ТГФ видаляли в вакуумі, та залишок розчиняли у воді (100 мл) та екстрагували дихлорметаном (3x30 мл). Органічні шари відкидали. Водний шар концентрували та сушили в вакуумі, отримуючи літію 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилат (Проміжна сполука 5, 12,85 г, 92 %) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ=6,37 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,20 (с, 3H). МС: 171 [M+H]⁺.

Загальні способи та ілюстративні приклади

Спосіб А

Приклад 1: (1R,3S)-3-(3-[[2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат





Кімнатної температури розчин бензил {1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамату (Проміжна сполука 1, 5,00 г, 14,0 ммоль) та 4-нітрофенілхлорформіату (4,23 г, 21,0 ммоль) в безводному дихлорметані (50 мл) обробляли піридином (3,40 мл, 42,0 ммоль) та 4-(диметиламіно)піридином (170 мг, 1,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, розчин концентрували та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 0-100 % етилацетату в н-гептані), отримуючи (1R,3S)-3-(5-[[бензилокси]карбоніл]аміно)-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (1A, 7,30 г, 100 %) у вигляді твердої піни. ^1H ЯМР (400 МГц, CH_2Cl_2) δ =8,24-8,14 (м, 2H), 7,36-7,22 (м, 7H), 6,21 (ш с, 1H), 6,06 (ш с, 1H), 5,25 – 5,15 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,15-2,97 (м, 1H), 2,58-2,47 (м, 1H), 2,09-1,78 (м, 5H), 1,51 (с, 9H). МС: 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

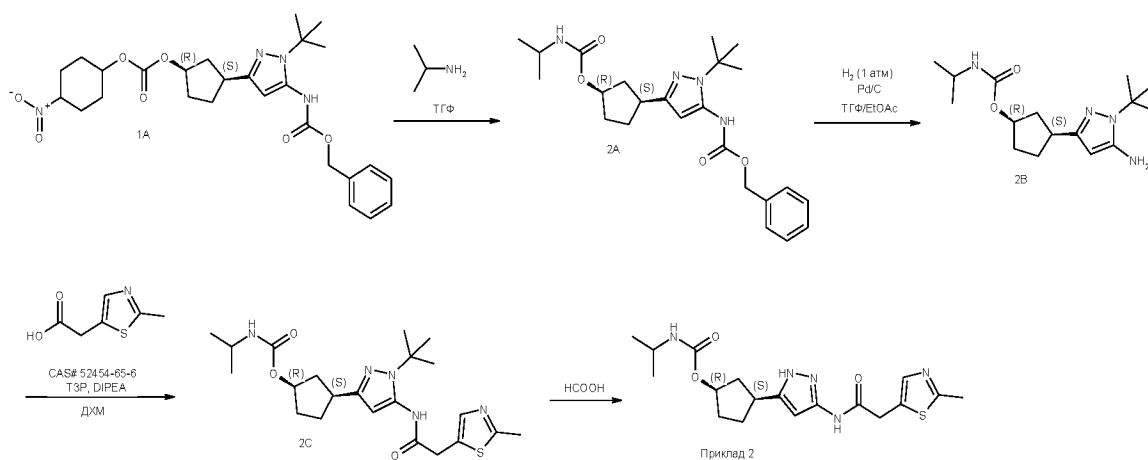
Розчин (1R,3S)-3-(5-[[бензилокси]карбоніл]аміно)-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (1A, 36 г, 69 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (300 мл) охолоджували до 10 °С. Додавали діізопропілетиламін (26,7 г, 36 мл, 207 ммоль) та пропан-1-амін (6,11 г, 8,52 мл, 103 ммоль), та розчин перемішували при 10 °С протягом 16 годин. Після концентрування насухо, залишок розбавляли етилацетатом (600 мл), промивали 1М NaOH (4x200 мл), та потім нас. водн. NaCl (100 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий бензил (1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[(пропілкарбамоїл)окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл)карбамат (1B, 30 г, 98 %), який використовували без додаткової очистки.

Кімнатної температури (20-25 °С) суспензію Pd/C (50 % H_2O , 8 г) та сирий бензил (1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-[(пропілкарбамоїл)окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл)карбамат (1B, 30 г, 68 ммоль) в етилацетаті (300 мл) та ТГФ (150 мл) дегазували та продували воднем (3 цикли), потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері балонного водню протягом 16 годин. Суспензію фільтрували, фільтрат концентрували в вакуумі, та залишок кристалізували з етилацетату (50 мл) та петролейного етеру (300 мл), отримуючи (1R, 3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил пропілкарбамат (1C, 17,65 г, 84 %) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ =7,00 (ш т, J=5,6 Гц, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,95 (ш с, 1H), 4,82-4,58 (м, 2H), 2,91 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 2,85-2,73 (м, 1H), 2,37-2,21 (м, 1H), 1,92-1,76 (м, 2H), 1,72-1,52 (м, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,44-1,32 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H). МС: 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Обертання площини поляризації світла $[\alpha]_D^{25} -4,04$ (с 0,89, MeOH). Хіральна чистота: 98 % е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Охолоджену (10 °С) суміш з (1R, 3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил пропілкарбамату (1C, 8,65 г, 28,05 ммоль), (2-метоксипіридин-4-іл)оцтової кислоти (CAS# 464152-38-3, 5,86 г, 33,7 ммоль), діізопропілетиламіну (14,7 мл, 84,1 ммоль) та пропілфосфонового ангідриду (T3P®, 50 мас. % розчин в EtOAc, 53,5 г, 84,1 ммоль) в дихлорметані (250 мл) перемішували протягом 16 годин. Реакцію гасили нас. водн. Na_2CO_3 (20 мл) та екстрагували дихлорметаном (100 мл). Органічний шар промивали ще нас. водн. Na_2CO_3 (2x200 мл) та нас. водн. NaCl (100 мл), сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували насухо. Для очистки, дану серію об'єднували з двома іншими подібним чином отриманими серіями, які одержували з 1,0 г та 8,0 г 1C (загалом SM для трьох серій=17,65 г, 57,23 ммоль 1C). Силікагелева хроматографія (елювання 0-60 % EtOAc/петролейний етер) давала (1R, 3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[2-метоксипіридин-4-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил пропілкарбамат (1D, 25 г, 95 % вихід для об'єднаних серій). МС: 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розчин (1R, 3S)-3-(1-трет-бутил-5-[(2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил пропілкарбамату (1D, 20,5 г, 44,8 ммоль) в мурашиній кислоті (50 мл) перемішували при 75 °C протягом 20 годин. Для очистки, дану серію об'єднували з меншою серією (отриманою з 4,50 г, 9,84 ммоль 1D, загалом 25,0 г, 54,6 ммоль), концентрували насухо, та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ [Phenomenex Gemini C18 250×50мм×10 мкм колонці; елювання градієнтом води (0,05 % амонію гідроксид об./об.) в АСН протягом 15 хвилин; з потоком 110 мл/хв.]. Чистий (1R, 3S)-3-(3-[(2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат (Приклад 1, 16,61 г, 76 % вихід для об'єднаних серій) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=11,62-9,81 (м, 1H), 9,06 (ш с, 1H), 8,06 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,24-4,94 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,19-2,83 (м, 3H), 2,54-2,28 (м, 1H), 2,04 (ш с, 1H), 1,97-1,70 (м, 4H), 1,54-1,34 (м, 2H), 0,85 (ш т, J=7,0 Гц, 3H). МС: 402 [M+H]⁺. Обертання площини поляризації світла [α]_D +17,1 (с 1,06, MeOH). Хіральна чистота: 96% е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Приклад 2: (1R,3S)-3-(3-[(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат.



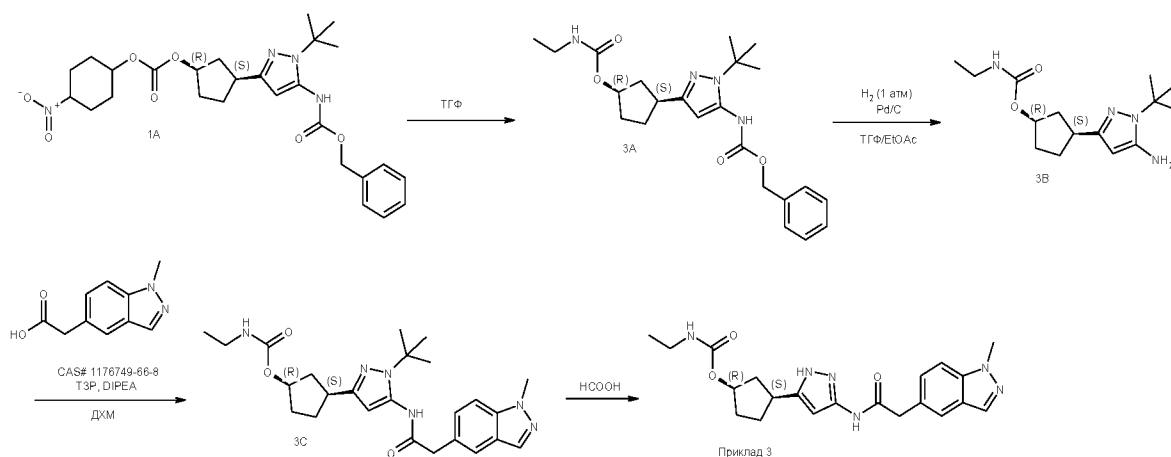
Розчин (1R,3S)-3-(5-[(бензилокси)карбоніл]аміно)-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (1A, 2,00 г, 3,83 ммоль), ізопропіламіну (294 мг, 4,98 ммоль), та діізопропілетиламіну (3,33 мл, 19,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемішували при 10 °C протягом 4 годин. Після концентрування насухо, залишок розбавляли етилацетатом (100 мл), та розчин промивали 1M натрію гідроксидом (4x50 мл) та нас. водн. NaCl (30 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий бензил (1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[(пропан-2-ілкарбамоїл)окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл)карбамат (2A, 1,8 г, 100% сирий).

Кімнатної температури (10 °C) суспензію сирий бензил (1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[(пропан-2-ілкарбамоїл)окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл)карбамат (2A, 1,8 г, 3,83 ммоль) та Pd/C (вологий, 200 мг) в етилацетаті (10 мл) та ТГФ (5 мл) дегазували та продували воднем, потім перемішували в атмосфері балонного водню при 10 °C протягом 16 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували насухо. Залишок чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці Phenomenex Gemini C18 250*50мм*10 мкм, елювання 25-45% водою (0,05% амонію гідроксиду об./об.) в ацетонітрилі. Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат (2B, 1,0 г, 85%) у вигляді жовтої олії. МС: 309 [M+H]⁺.

Пропілфосфоновий ангідрид (T3P®, 50 мас.% розчин в EtOAc, 457 г, 0,718 ммоль) додавали до охолодженого (0 °C) розчину (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамату (2B, 80 мг, 0,26 ммоль), діізопропілетиламіну (92,7 мг, 0,718 ммоль) та (2-метил-1,3-тіазол-5-іл)оцтової кислоти (CAS# 52454-65-6, 45,1 мг, 0,287 ммоль) в дихлорметані (3 мл). Суміші давали перемішуватись при кімнатній температурі (10 °C) протягом 16 годин, потім розподіляли між дихлорметаном (20 мл) та нас. водн. Na₂CO₃ (10 мл). Органічний шар промивали нас. водн. NaCl (10 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат (2C, 120 мг, 100% сирий) у вигляді жовтої смоли.

Сирий (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-3-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат (2C, 120 мг, 0,26 ммоль) розчиняли в мурашиній кислоті (5 мл) та перемішували при 75 °С протягом 20 годин. Леткі речовини видаляли в вакуумі, та залишок чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці Xtimate C18 150*25мм*5мкм, елюювання 12-52% водою (0,05% амонію гідроксид об./об.) в ацетонітрилі. Ліофілізація фракцій, які містять продукт давала (1R,3S)-3-(3-[[2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат (Приклад 2, 60,35 мг, 58%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ=12,10 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,95 (ш д, J=6,3 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,57 (ш д, J=6,5 Гц, 1H), 3,03 (ш с, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,45 (ш с, 1H), 2,07-1,81 (м, 2H), 1,78-1,44 (м, 3H), 1,03 (ш д, J=6,5 Гц, 6H). МС: 392 [M+H]⁺. Хіральна чистота: 99% е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Приклад 3: (1R,3S)-3-(3-[[1-метил-1H-індазол-5-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл)циклопентил етилкарбамат



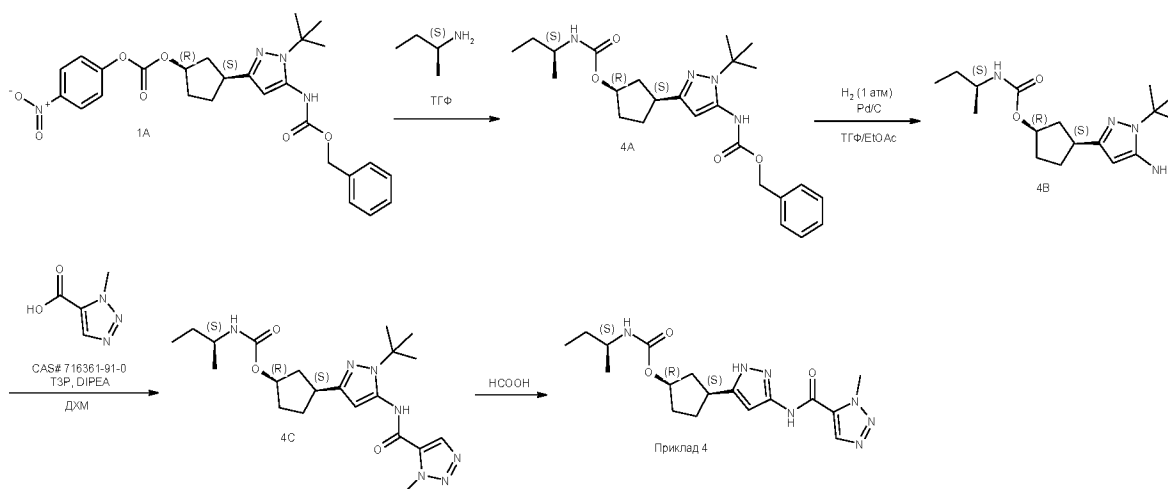
Розчин (1R,3S)-3-(5-[[бензилокси]карбоніл]аміно}-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (1A, 2,5 г, 4,8 ммоль) та етиламіну (1,08 г, 23,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемішували при 30 °С протягом 3 годин, концентрували насухо, та залишок розчиняли в дихлорметані (30 мл). Розчин промивали водн. NaOH, доки органічний шар не став безбарвним (5x5 мл), потім промивали водою (5 мл) та нас. водн. NaCl (5 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий бензил (1-трет-бутил-3-[[1S,3R)-3-[(етилкарбамоїл)окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл)карбамат (3A, 2,0 г, 97%, >80% чистий за РХ-МС) у вигляді безбарвної олії. МС: 429 [M+H]⁺, 451 [M+Na]⁺.

Сирий бензил (1-трет-бутил-3-[[1S,3R)-3-[(етилкарбамоїл)окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл)карбамат (3A, 2,0 г, 4,7 ммоль) розчиняли в етилацетаті (30 мл) та ТГФ (10 мл), розчин дегазували, та додавали каталізатор 10%Pd/C (вологий, 200 мг). Суспензію перемішували в атмосфері балонного водню при кімнатній температурі (10 °С) протягом 2 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували насухо, та залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 0-60% етилацетату в петролейному етері), отримуючи (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил етилкарбамат (3B, 1,15 г, 84%) у вигляді світло-жовтої смоли, яка затвердівала при стоянні до світло-жовтої твердої речовини. МС: 295 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=5,43 (с, 1H), 5,13 (ш с, 1H), 4,58 (ш с, 1H), 3,50 (ш с, 2H), 3,31-3,13 (м, 2H), 2,99 (квін, J=8,5 Гц, 1H), 2,53-2,39 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 1H), 1,87-1,68 (м, 3H), 1,62 (с, 9H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H). Хіральна чистота: >98% е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Пропілфосфоновий ангідрид (T3P®, 50 мас.% розчин в EtOAc, 0,485 мл, 0,815 ммоль) додавали до кімнатної температури (10 °С) розчину (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентилетилкарбамату (3B, 80,0 мг, 0,272 ммоль), 2-(1-метил-1H-індазол-5-іл)оцтової кислоти (CAS# 1176749-66-8, 59,1 мг, 0,311 ммоль), та діізопропілетиламіну (0,142 мл, 0,815 ммоль) в дихлорметані (5 мл). Суміш перемішували протягом 3 годин, потім розподіляли між дихлорметаном (5 мл) та водою (3 мл). Органічний шар промивали нас. водн. Na₂CO₃ (2x3 мл), нас. водн. NH₄Cl (2x3 мл), водою (2 мл), та нас. водн. NaCl (2 мл), потім сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[1-метил-1H-індазол-5-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-3-іл)циклопентил етилкарбамат (3C, 127 мг, 100% сирий) у вигляді світло-жовтої смоли. МС: 489 [M+Na]⁺.

Розчин сирого (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[1-метил-1H-індазол-5-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-3-іл)циклопентил етилкарбамату (3С, 127 мг, 0,272 ммоль) в мурашиній кислоті (6 мл) нагрівали при 75 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували насухо, потім чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці DuraShell 150*25мм*5мм, елювання 24-44% водою (0,05% амонію гідроксид об./об.) в ацетонітрилі. Після ліофілізації фракцій, які містять продукт, (1R,3S)-3-(3-[[1-метил-1H-індазол-5-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл)циклопентил етилкарбамат (Приклад 3, 52,39 мг, 47%) отримували у вигляді білої твердої речовини. МС: 411 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ=12,05 (ш с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,06-7,95 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=1,4, 8,7 Гц, 1H), 7,02 (ш т, J=5,5 Гц, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 4,04-3,95 (м, 3H), 3,66 (с, 2H), 3,10-2,85 (м, 3H), 2,43 (тд, J=6,9, 14,0 Гц, 1H), 2,04-1,92 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,74-1,49 (м, 3H), 0,97 (т, J=7,2 Гц, 3H). Хіральна чистота: 99% е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Приклад 4: (1R,3S)-3-(3-[[1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл]аміно]-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат



Розчин (1R,3S)-3-(5-[[бензилокси]карбоніл]аміно]-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (1A, 22,0 г, 42,1 ммоль), (S)-(+)-втор-бутиламіну (4,00 г, 54,7 ммоль), та діізопропілетиламіну (36,7 мл, 211 ммоль) в ТГФ (300 мл) перемішували при 10 °С протягом 16 годин. Суміш концентрували насухо, та залишок розбавляли етилацетатом (500 мл). Розчин промивали 1М водн.NaOH (4x200 мл) та нас. водн. NaCl (100 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий бензил 3-[[1(3R)-3-[[2(2S)-бутан-2-ілкарбамоїл]окси]циклопентил]-1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл]карбамат (4A, 18 г, 94%, ~80% чистий за РХ-МС). МС: 479 [M+Na]⁺.

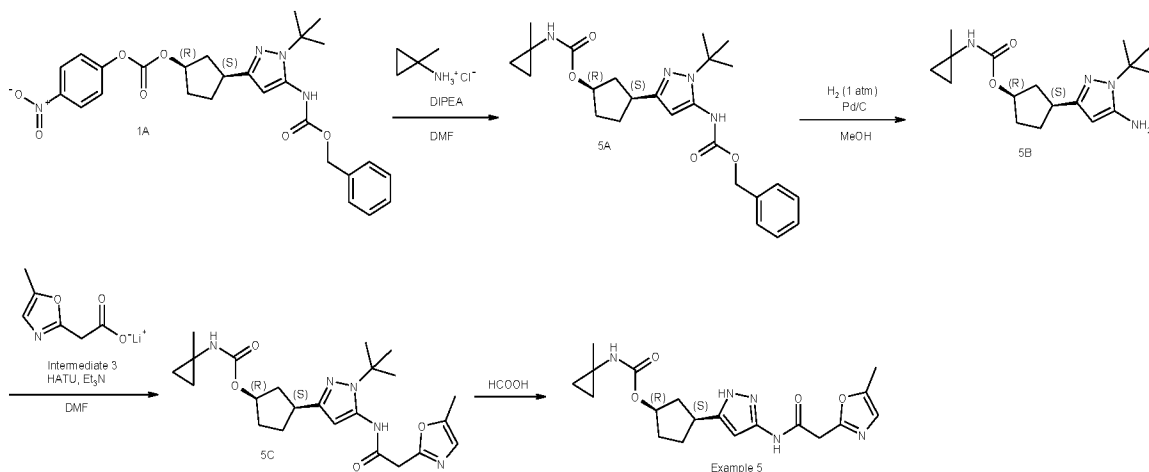
Кімнатної температури (10 °С) розчин сирого бензил 3-[[1(3R)-3-[[2(2S)-бутан-2-ілкарбамоїл]окси]циклопентил]-1-трет-бутил-1H-піразол-5-іл]карбамату (4A, 18 г, 39 ммоль) в етилацетаті (200 мл) та ТГФ (100 мл) дегазували та обробляли каталізатором Pd/C (вологий, 5 г). Суспензію перемішували в атмосфері балонного водню протягом 16 годин. Суміш фільтрували, щоб видалити каталізатор, фільтрат концентрували насухо. Для очистки, дану серію об'єднували з другою серією сирого продукту, отриманого за таким самим способом з 20 г 4A (загалом для обох серій: 38 г, 83 ммоль) та чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці Phenomenex Gemini C18 250*50мм*10 мкм, елювання 30-50% водою (0,05% амонію гідроксид об./об.) в ацетонітрилі. Після ліофілізації, (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат (4B, 20,1 г, 75% для об'єднаних серій). МС: 323 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ=6,86 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,94 (ш с, 1H), 4,82-4,49 (м, 2H), 3,46-3,36 (м, 1H), 2,90-2,71 (м, 1H), 2,38-2,24 (м, 1H), 1,91-1,75 (м, 2H), 1,74-1,53 (м, 3H), 1,52-1,46 (м, 9H), 1,43-1,27 (м, 2H), 1,01 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H). Обертання площини поляризації світла [α]_D +4,0 (с 1,3, MeOH). Хіральна чистота: 98% д.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Пропілфосфоновий ангідрид (T3P®, 50 мас.% розчин в EtOAc, 592 мг, 0,93 ммоль) додавали до охолодженого (0 °С) розчину (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамату (4B, 100 мг, 0,310 ммоль), 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонової кислоти (CAS# 716361-91-0, 59,1 мг, 0,465 ммоль), та діізопропілетиламіну (120 мг, 0,93 ммоль)

в дихлорметані (5 мл). Суміш перемішували при 10 °С протягом 18 годин, потім промивали нас. водн. Na_2CO_3 та нас. водн. NaCl , сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат (4C, 130 мг, 97%) у вигляді жовтої смоли. МС: 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 454 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Розчин сирого (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамату (4C, 130 мг, 0,301 ммоль) в мурашиній кислоті (3 мл) перемішували при 75 °С протягом 6 днів. Суміш концентрували насухо, та залишок чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці DuraShell 150*25мм*5мкм, елюювання 10-51% водою (0,05% амонію гідроксид об./об.) в ацетонітрилі. Після ліофілізації, (1R,3S)-3-(3-[(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат (Приклад 4, 27,67 мг, 24 %) отримували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС: 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ =12,32 (ш с, 1H), 11,14 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 6,90 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,45 (ш с, 1H), 5,00 (ш д, J=3,8 Гц, 1H), 4,25 (с, 3H), 3,36 (ш с, 2H), 3,29-2,99 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,81-1,56 (м, 3H), 1,44-1,27 (м, 2H), 1,01 (ш д, J=6,5 Гц, 3H), 0,80 (ш т, J=7,4 Гц, 3H). Хіральна чистота: >98% д.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Приклад 5: (1R,3S)-3-(3-[(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат



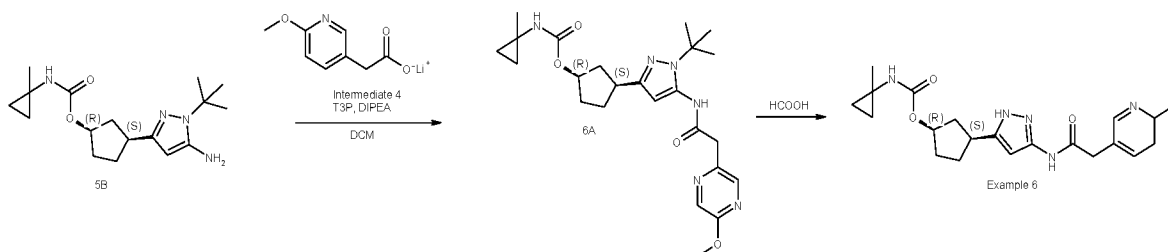
Розчин (1R,3S)-3-(5-[(бензилокси)карбоніл]аміно)-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (1A, 9,50 г, 18,2 ммоль), 1-метилциклопропанаміну гідрохлориду (2,93 г, 27,2 ммоль), та діізопропілетиламіну (10,0 мл, 58,2 ммоль) в ДМФ (80 мл) перемішували при 60 °С протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розподіляли між етилацетатом (300 мл) та водою (300 мл). Органічний шар промивали водою (2x300 мл), 2М водн. Na_2CO_3 (300 мл), та нас. водн. NaCl (300 мл), потім сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 0-100% етилацетату в гептані), отримуючи бензил {1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[(1-метилциклопропіл)карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамат (5A, 6,28 г, 76%) у вигляді твердої речовини. МС: 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ =7,45-7,30 (м, 5H), 6,30 (ш с, 1H), 6,10 (ш с, 1H), 5,20 (с, 2H), 5,15 (ш с, 1H), 5,06 (ш с, 1H), 3,08 (квін, J=8,3 Гц, 1H), 2,44 (ш с, 1H), 2,12-1,97 (м, 1H), 1,96-1,75 (м, 4H), 1,58 (с, 9H), 1,35 (ш с, 3H), 0,74 (ш с, 2H), 0,58 (ш с, 2H).

Суміш 3 бензил {1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[(1-метилциклопропіл)карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамату (5A, 6,28 г, 13,8 ммоль) та 10%Pd/C (620 мг) в метанолі (200мл) перемішували при кімнатній температурі (20 °С) в атмосфері балонного водню протягом 18 годин. Суспензію фільтрували через шар целіту, щоб видалити каталізатор. Колбу та шар на фільтрі промивали додатковим метанолом, потім об'єднані фільтрати концентрували, отримуючи (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (5B, 4,42 г, 100% сирий) у вигляді піноподібної твердої речовини. МС: 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, METANOL-d_4) δ =5,06 (ш с, 1H), 3,14-2,97 (м, 1H), 2,58-2,37 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 2,00-1,69 (м, 4H), 1,69-1,54 (м, 10H), 1,31 (с, 3H), 0,74-0,66 (м, 2H), 0,60-0,53 (м, 2H).

Розчин (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (5B, 4,00 г, 12,5 ммоль), літію (5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетату (Проміжна сполука 3, 3,52 г, 24,9 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію 3-оксиду гексафлуорфосфату (НАТУ, 14,2 г, 37,3 ммоль), та триетиламіну (5,30 мл, 38,0 ммоль) в ДМФ (100 мл) перемішували при 60 °C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (200 мл) та водою (200 мл). Органічну фазу додатково промивали водою (2x200мл) та нас. водн. NaCl (200мл). Об'єднані водний шари екстрагували етилацетатом (200мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над натрію сульфатом, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 10-100% етилацетату в гептані), отримуючи нечистий продукт (5,50 г твердої речовини). Дану нечисту речовину знову чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 100% етилацетат), отримуючи чистий (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (5C, 4,22 г, 76%) у вигляді твердої речовини. МС: 444 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ= 9,78 (с, 1H), 7,32 (ш с, 1H), 6,78 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,03-2,88 (м, 1H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,27 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,73-1,58 (м, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,23 (с, 3H), 0,63-0,56 (м, 2H), 0,50-0,44 (м, 2H).

Розчин (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамату (5C, 4,20 г, 9,47 ммоль) в мурашиній кислоті (50 мл) перемішували при 100 °C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували, щоб видалити більшість мурашиної кислоти. Залишок розподіляли між етилацетатом (200 мл) та натрію бікарбонатом (200 мл). Водний шар екстрагували ще етилацетатом (200 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували насухо. Твердий залишок двічі розтирали з етиловим етером (30 мл), отримуючи (1R,3S)-3-(3-[[5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (Приклад 5, 1,93 г, 53%) у вигляді твердої речовини. МС: 388 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,08 (ш с, 1H), 10,59 (ш с, 1H), 7,32 (ш с, 1H), 6,74 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,14-2,93 (м, 1H), 2,44 (дд, J=14,1, 7,0 Гц, 1H), 2,26 (д, J=0,7 Гц, 3H), 1,99 (т, J=3,4 Гц, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,68 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,60-1,46 (м, 1H), 1,22 (с, 3H), 0,58 (ш с, 2H), 0,49- 0,42 (м, 2H).

Приклад 6: (1R,3S)-3-(3-[[5-метоксипіразин-2-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат

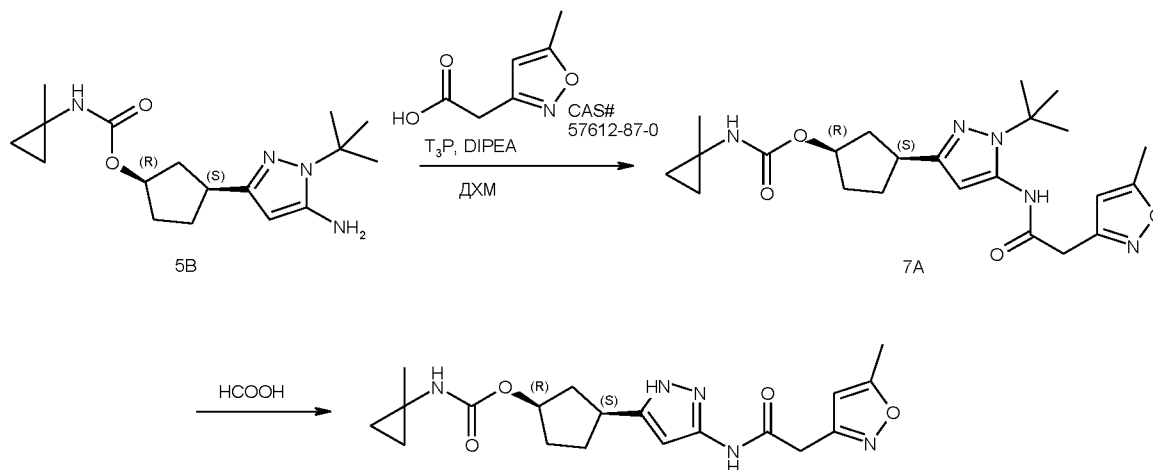


Розчин (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамату (5B, 150,0 мг, 0,468 ммоль), літію (5-метоксипіразин-2-іл)ацетату (Проміжна сполука 4, 118 мг, 0,702 ммоль), діізопропілетиламіну (182 мг, 1,40 ммоль), та пропілфосфонового ангідриду (ТЗР®, 50 мас. % розчин в EtOAc, 447 мг, 0,702 ммоль) в дихлорметані (10,0 мл) перемішували при 40 °C протягом 30 годин. Реакцію гасили нас. водн. NaHCO₃ (8 мл) та екстрагували дихлорметаном (3x8 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали нас. водн. NaCl (15 мл), концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 50% етилацетатом в петролейному етері), отримуючи (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[5-метоксипіразин-2-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (6A, 100 мг, 45%, 81% чистий за PX-МС) у вигляді світло-жовтої смоли. МС: 471 [M+H]⁺.

(1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[5-метоксипіразин-2-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (6A, 100 мг, 0,213 ммоль) розчиняли в мурашиній кислоті (5 мл) та перемішували при 75 °C протягом 16 годин. Розчин концентрували в вакуумі, та залишок чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці DuraShell 150*25мм*5мкм, елювання 26-46% водою (0,05% амонію гідроксиду об./об.) в ацетонітрилі. Після ліофілізації, (1R,3S)-3-(3-[[5-метоксипіразин-2-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (Приклад 6, 15,55 мг, 18%) отримували у вигляді білої твердої

речовини. МС: 415 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ=12,07 (ш с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,23 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,35 (ш с, 1H), 6,26 (ш с, 1H), 4,96 (ш с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,02 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 1,97 (ш д, J=9,3 Гц, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,72-1,59 (м, 2H), 1,58-1,45 (м, 1H), 1,21 (с, 3H), 0,57 (ш с, 2H), 0,48-0,40 (м, 2H). Хіральна чистота: 99% е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Приклад 7: (1R,3S)-3-(3-((5-метил-1,2-оксазол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат

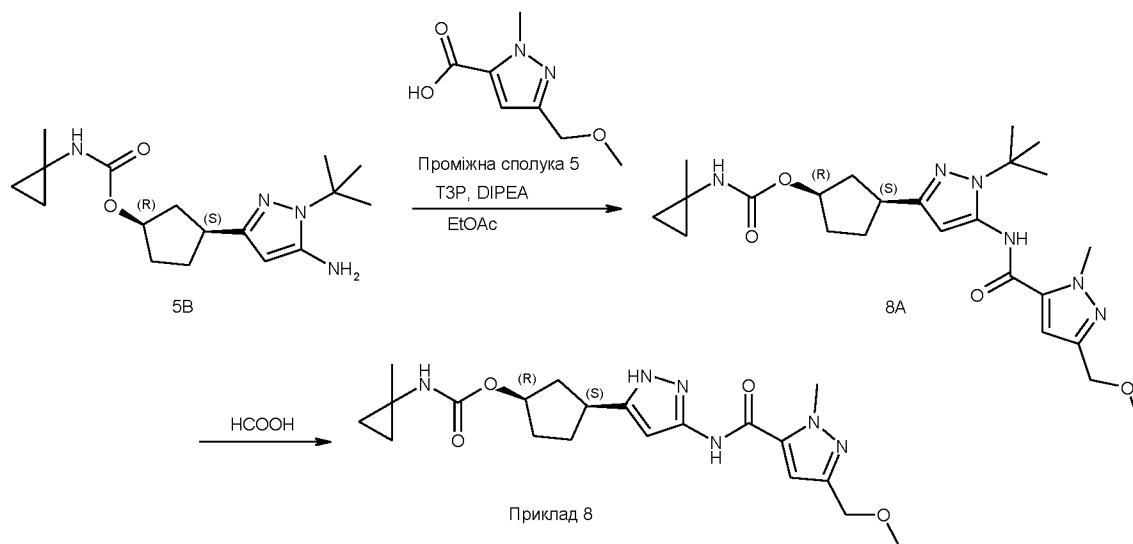


Приклад 7

Розчин (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамату (5B, 78 мг, 0,24 ммоль), (5-метил-1,2-оксазол-3-іл)оцтової кислоти (CAS#57612-87-0, 51,5 мг, 0,365 ммоль), діізопропілетиламіну (0,130 мл, 0,730 ммоль), та пропілфосфонового ангідриду (T3P®, 50 мас.% розчин в EtOAc, 0,435 мл, 0,730 ммоль) в дихлорметані (5,0 мл) перемішували при 30-35 °C протягом 18 годин. Розчин промивали нас. водн. NaHCO₃ (5 мл) та нас. водн. NaCl (5 мл), сушили, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-((5-метил-1,2-оксазол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (7A, 95 мг, 88%) у вигляді смоли. МС: 444 [M+H]⁺.

Сирий (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-((5-метил-1,2-оксазол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (7A, 95 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в мурашиній кислоті (5,0 мл) та нагрівали до 75 °C протягом 15 годин. Зразок концентрували насухо, залишок розчиняли в етилацетаті (30 мл), промивали нас. водн. NaHCO₃ (10 мл), сушили, фільтрували, та концентрували. Сирий продукт чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці Agela Durashell C18 150*25мм 5мкм, елювання 18-58% водою (з 0,05% амонію гідроксиду) в ацетонітрилі, отримуючи (1R,3S)-3-(3-((5-метил-1,2-оксазол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (Приклад 7, 39,71 мг, 50%) у вигляді бежжевої твердої речовини. МС: 388 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ=12,08 (ш с, 1H), 10,59 (с, 1H), 7,34 (ш с, 1H), 6,36-6,03 (м, 2H), 4,97 (ш с, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,15-2,87 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,98 (ш д, J=9,0 Гц, 1H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,77-1,59 (м, 2H), 1,54 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 1,22 (с, 3H), 0,58 (ш с, 2H), 0,49-0,43 (м, 2H). Хіральна чистота: >99% е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Приклад 8: (1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат

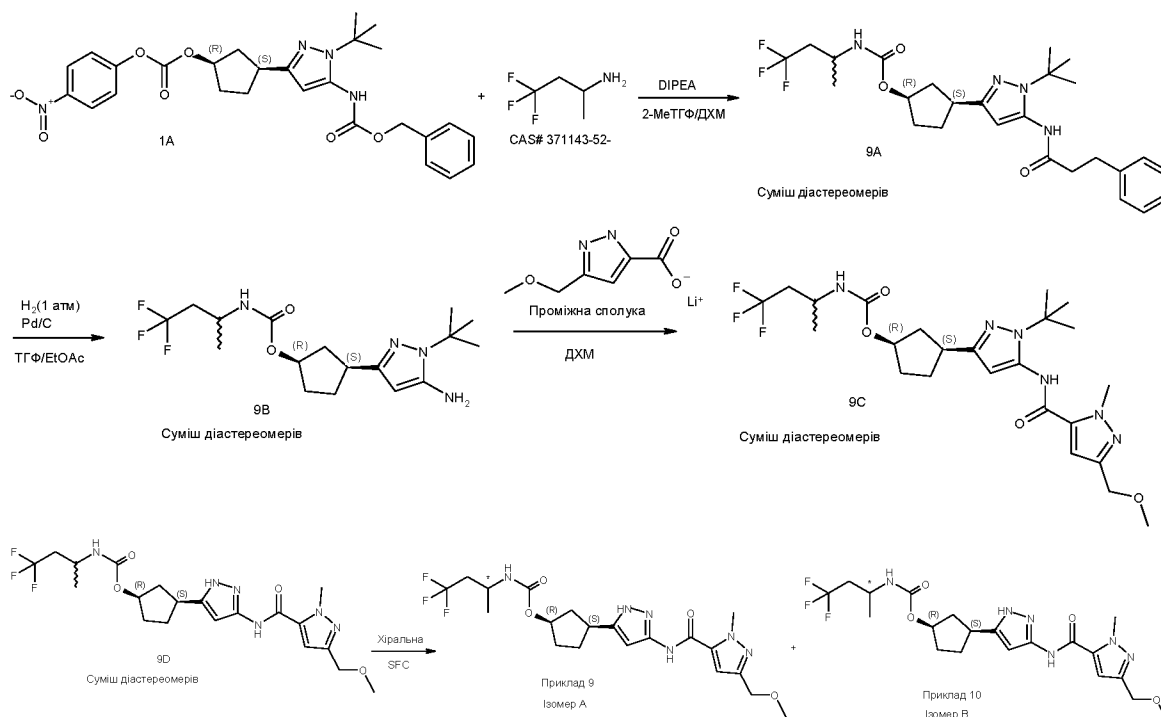


Розчин (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (5B, 5,47 г, 17,1 ммоль) та 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбонової кислоти (Проміжна сполука 5, 4,36 г, 25,6 ммоль) в етилацетаті (80 мл) обробляли діізопропілетиламіном (9,00 мл, 52,4 ммоль) та пропілфосфоновим ангідридом (ТЗР®, 50 мас.% розчин в EtOAc, 10,9 г, 10,0 мл, 31,4 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Оскільки РХ-МС показала, що реакція не завершилась, суміш нагрівали до 50 °С протягом 3 годин, але РХ-МС все ще показала неповне перетворення. Після охолодження до кімнатної температури, розчин розподіляли між етилацетатом (100 мл) та деіонізованою водою (200 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті (80 мл). Додавали додаткові 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбонову кислоту (Проміжна сполука 5, 2,90 г, 17,1 ммоль), діізопропілетиламін (9,00 мл, 52,4 ммоль), та ТЗР (10,0 мл, 33,6 ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчин розбавляли етилацетатом (100 мл); промивали водою (200 мл), нас. водн.. NaHCO₃ (200 мл) та нас. водн.. NaCl (200 мл); сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання градієнтом 0-100% етилацетату в гептані), отримуючи (1R,3S)-3-[1-трет-бутил-5-({3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл}карбоніл)аміно]-1H-піразол-3-іл]циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (8A, 4,83 г, 60%) у вигляді піноподібної твердої речовини. МС: 473 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,71 (ш с, 1 H), 6,68 (ш с, 1 H), 6,23 (ш с, 1 H), 5,12 (ш с, 2 H), 4,47 (с, 2 H), 4,18 (с, 3 H), 3,43 (с, 3 H), 3,03-3,16 (м, 1 H), 2,41 (ш с, 1 H), 1,97-2,11 (м, 1 H), 1,87 (м, J=5,9 Гц, 4 H), 1,63 (с, 9 H), 1,33 (с, 3 H), 0,73 (ш с, 2 H), 0,52-0,61 (м, 2 H).

Розчин (1R,3S)-3-[1-трет-бутил-5-({3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл}карбоніл)аміно]-1H-піразол-3-іл]циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамату (8A, 4,77 г, 10,1 ммоль) в мурашиній кислоті (50 мл) перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, більшість мурашиної кислоти видаляли в вакуумі, та залишок розподіляли між етилацетатом (200 мл) та нас. водн. NaHCO₃ (200 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (200 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 0-10% метанол в етилацетаті), отримуючи білу тверду речовину (3,15 г). Дану тверду речовину перекристалізовували з етилацетату/гептану, отримуючи (1R,3S)-3-[3-({3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл}карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (Приклад 8, 2,90 г, 69%) у вигляді кристалічної твердої речовини. МС: 417 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12,20 (ш с, 1 H), 10,69 (с, 1 H), 7,33 (ш с, 1 H), 7,11 (с, 1 H), 6,41 (ш с, 1 H), 4,99 (ш с, 1 H), 4,33 (с, 2 H), 4,05 (с, 3 H), 3,27 (с, 3 H), 3,00-3,13 (м, 1 H), 2,41-2,49 (м, 1 H), 1,97-2,10 (м, 1 H), 1,83-1,95 (м, 1 H), 1,72 (ш с, 2 H), 1,59 (ш с, 1 H), 1,24 (с, 3 H), 0,60 (ш с, 2 H), 0,47 (ш с, 2 H)

Приклад 9: (1R,3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А

Приклад 10: (1R,3S)-3-[3-({3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл}карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер



5

Розчин (1R,3S)-3-(5-[[бензилокси]карбоніл]аміно)-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (1A, 2,5 г, 4,8 ммоль), 4,4,4-трифлуорбутан-2-аміну (CAS# 37143-52-5, 900 мг, 5,5 ммоль), та діізопропілетиламіну (4,17 мл, 23,9 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (40 мл) та дихлорметані (20 мл) перемішували при 40-50 °C протягом 15 годин. Розчинники видаляли в вакуумі, та залишок розподіляли між етилацетатом (150 мл) та 1н. водн.натрію гідроксидом (2x50 м). Органічний шар промивали нас. водн. NaCl (60 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 15-30% етилацетат в петролейному етері), отримуючи бензил {1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[[4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамат (9A, суміш з діастереомерів, 2,0 г, 82%, 79% чистий за PX-MC), у вигляді жовтої олії. МС: 511 [M+H]⁺.

Бензил {1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-[[4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбаматну суміш (9A, 2,0 г, 3,9 ммоль) розчиняли в етилацетаті (20 мл) та ТГФ (20 мл), та додавали каталізатор 10% Pd/C (50% вологий, 650 мг). Суспензію дегазували, заповнювали воднем з балону, та перемішували при 20-25 °C в атмосфері балонного водню протягом 16 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували, отримуючи сирій (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил (4,4,4-трифлуорбутан-2-іл)карбамат (9B, суміш з діастереомерів, 1,4 г, 95%, 76% чистий за PX-MC) у вигляді жовтої олії. МС: 377 [M+H]⁺.

Охолоджений (0 °C) розчин сирого (1R,3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил (4,4,4-трифлуорбутан-2-іл)карбамату (9B, 225 мг, 0,598 ммоль), 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилату (Проміжна сполука 5, 173 мг, 0,897 ммоль), та діізопропілетиламіну (232 мг, 1,79 ммоль) в дихлорметані (10 мл) обробляли пропілфосфоновим ангідридом (T3P®, 50 мас.% розчин в EtOAc, 1,14 г, 1,79 ммоль). Суміш нагрівали до 20 °C та перемішували протягом 36 годин, потім нагрівали до 40 °C протягом 90 годин. Суміш розподіляли між дихлорметан та напів-насиченим Na₂CO₃. Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирій (1R,3S)-3-[1-трет-бутил-5-[[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл]аміно]-1H-піразол-3-іл]циклопентил (4,4,4-трифлуорбутан-2-іл)карбамат (9C, суміш з діастереомерів, 300 мг, 95%) у вигляді жовтої смоли. МС: 529 [M+H]⁺.

Розчин сирого (1R,3S)-3-[1-трет-бутил-5-[[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл]аміно]-1H-піразол-3-іл]циклопентил (4,4,4-трифлуорбутан-2-іл)карбамату (9C, 300 мг, 0,57 ммоль) в мурашиній кислоті (10 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 годин. Суміш концентрували насухо, та залишок чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці DuraShell 150*25мм*5мкм, елювання 32% водою (0,05% амонію гідроксиду об./об.) в

ацетонітрилі. Після ліофілізації, (1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил (4,4,4-трифлуорбутан-2-іл)карбамат (9D, суміш з діастереомерів, 45 мг, 17%) отримували у вигляді білої твердої речовини. МС: 473 [M+H]⁺.

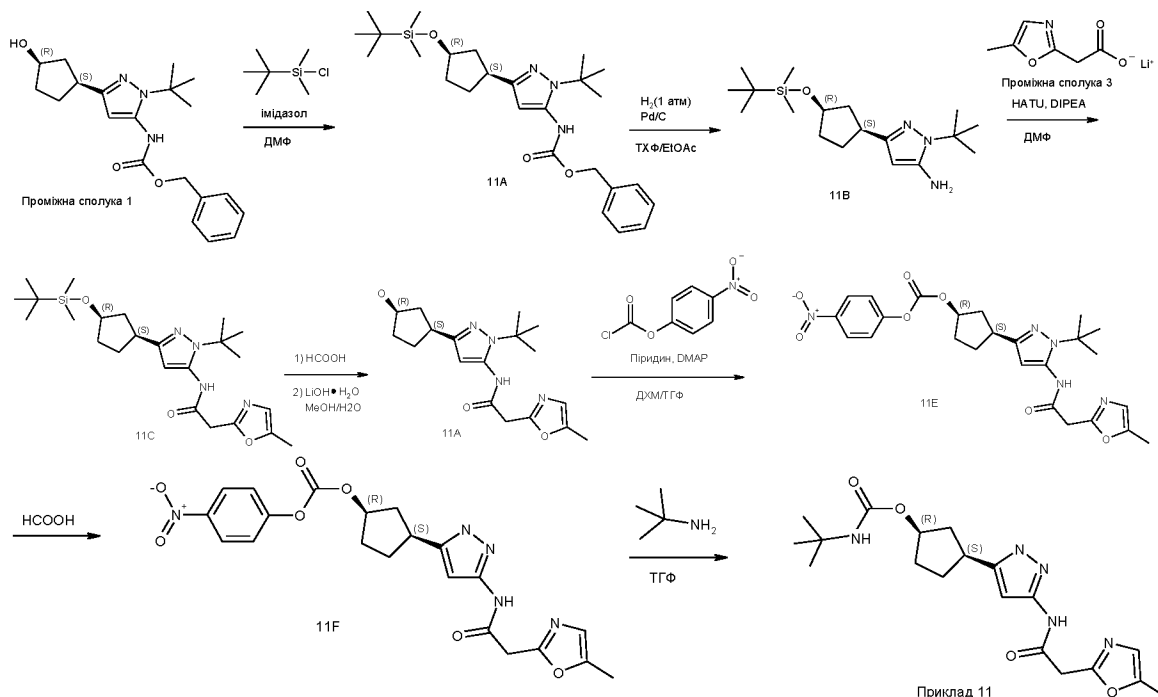
Діастереомерну суміш 9D розділяли з використанням хіральної препаративної SFC на колонці Phenomenex-Amylose-1 250мм*30мм 5мкм, елювання 40% етанолом (+0,1% NH₃H₂O) в CO₂, отримуючи Приклад 9 (пік 1, 12,26 мг, 27%, 99% д.н.) та Приклад 10 (пік 2, 11,53 мг, 26%, 98% д.н.) у вигляді білих твердих речовин. Абсолютна стереохімія хірального центра в кожній молекулі 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамату не визначали.

Приклад 9: (1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ=12,25 (ш с, 1H), 10,74 (с, 1H), 7,22 (ш д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,43 (ш с, 1H), 5,10-4,96 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,92-3,79 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,17-3,03 (м, 1H), 2,46 (ш д, J=6,1 Гц, 1H), 2,43-2,31 (м, 2H), 2,12-1,85 (м, 2H), 1,80-1,57 (м, 3H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (377МГц, DMSO-d₆) δ=-62,57 (с, 3F). МС: 473 [M+H]⁺. Обертання площини поляризації світла: [α]_D -2 (с 0,1, MeOH). Хіральна чистота: 99% д.н.. Хіральний аналіз SFC/MC здійснювали на колонці Chiralpak AD-3 (150×4,6мм в.д., 3 мкм), елювали 40% етанолом (+0,05% DEA) в CO₂, з потоком 2,5 мл/хв, при 35 °С, з тиском 1500 фунт/кв. дюйм. В даних умовах, цей пік мав час утримання 3,372 хвилини.

Приклад 10: (1R,3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ=12,25 (ш с, 1H), 10,74 (с, 1H), 7,24 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,42 (ш с, 1H), 5,16-4,91 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,84 (тд, J=7,0, 13,8 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,16-3,01 (м, 1H), 2,50-2,46 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 2H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,80-1,53 (м, 3H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (377МГц, DMSO-d₆) δ=-62,56 (с, 3F). МС: 473 [M+H]⁺. Обертання площини поляризації світла: [α]_D +10 (с 0,1, MeOH). Хіральна чистота: 98% д.н.. Хіральний аналіз SFC/MC здійснювали на колонці Chiralpak AD-3 (150×4,6мм в.д., 3 мкм), елювали 40% етанолом (+0,05% DEA) в CO₂, з потоком 2,5 мл/хв, при 35 °С, з тиском 1500 фунт/кв. дюйм. В даних умовах, цей пік мав час утримання 4,123 хвилини.

Спосіб В

Приклад 11: (1R,3S)-3-[3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат.



Бензил {1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл]карбамат (Проміжна сполука 1, 20 г, 56 ммоль) та імідазол (5,71 г, 83,9 ммоль) розчиняли в ДМФ (200 мл) з використанням ультразвуку. До розчину при кімнатній температурі, частинами додавали трет-бутилдиметилсилілхлорид (11,0 г, 72,7 ммоль). Після того, як завершилось додавання,

прозорий розчин перемішували при 25 °C протягом 1 години. Розчинники видаляли в вакуумі, та залишок розподіляли між етилацетатом (500 мл) та нас. водн. NaCl (200 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий бензил {1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{трет-бутил(диметил)силіл}окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамат (11A, 26 г, 99%) у вигляді безбарвної олії. МС: 472 [M+H]⁺.

Сирий бензил {1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{трет-бутил(диметил)силіл}окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамат (11A, 26 г, 55 ммоль) розчиняли в етилацетаті (100 мл) та ТГФ (100 мл). Додавали Pd/C (50% вологий, 4 г), розчин дегазували, та перемішували при 25 °C в атмосфері балонного водню протягом 2 годин. Суміш потім фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі, отримуючи сирий 1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{трет-бутил(диметил)силіл}окси]циклопентил]-1H-піразол-5-амін (11B, 19 г, >99%) у вигляді світло-жовтої олії. МС: 338 [M+H]⁺.

До кімнатної температури (25 °C) розчину сирого 1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{трет-бутил(диметил)силіл}окси]циклопентил]-1H-піразол-5-аміну (11B, 5,00 г, 14,8 ммоль), літію (5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетату (Проміжна сполука 3, 3,14 г, 21,3 ммоль) та діізопропілетиламіну (5,74 г, 44,4 ммоль) в ДМФ (150 мл) додавали 1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію 3-оксиду гексафлуорфосфат (HATU, 8,45 г, 22,2 ммоль). Суміш нагрівали до 40 °C протягом 1 години, потім розбавляли етилацетатом (300 мл) та промивали послідовно водою (150 мл) та нас. водн. NaCl. Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 30% етилацетатом в петролейному етері), отримуючи N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{трет-бутил(диметил)силіл}окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}-2-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетамід (11C, 5,5 г, 81%, 77% чистий за PX-МС) у вигляді жовтої олії. МС: 461 [M+H]⁺.

Розчин N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-{трет-бутил(диметил)силіл}окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}-2-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетаміду (11C, 5,5 г, 11,9 ммоль) в мурашиній кислоті (50 мл) перемішували при 25 °C протягом 14 годин. Розчин концентрували насуху, та світло-жовтий олійний залишок розчиняли в метанолі (20 мл). До отриманого додавали розчин літію гідроксиду моногідрату (2,50 г, 59,7 ммоль) у воді (10 мл), та суміш перемішували протягом 30 хвилин при 25 °C. Розчин концентрували насуху. Залишок розчиняли в дихлорметані (30 мл), промивали водою (10 мл) та нас. водн. NaCl (10 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 3% метанол в дихлорметані), отримуючи N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл}-2-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетамід (11D, 3,8 г, 92%, 79% чистий за PX-МС) у вигляді світло-жовтої олії. МС: 347 [M+H]⁺.

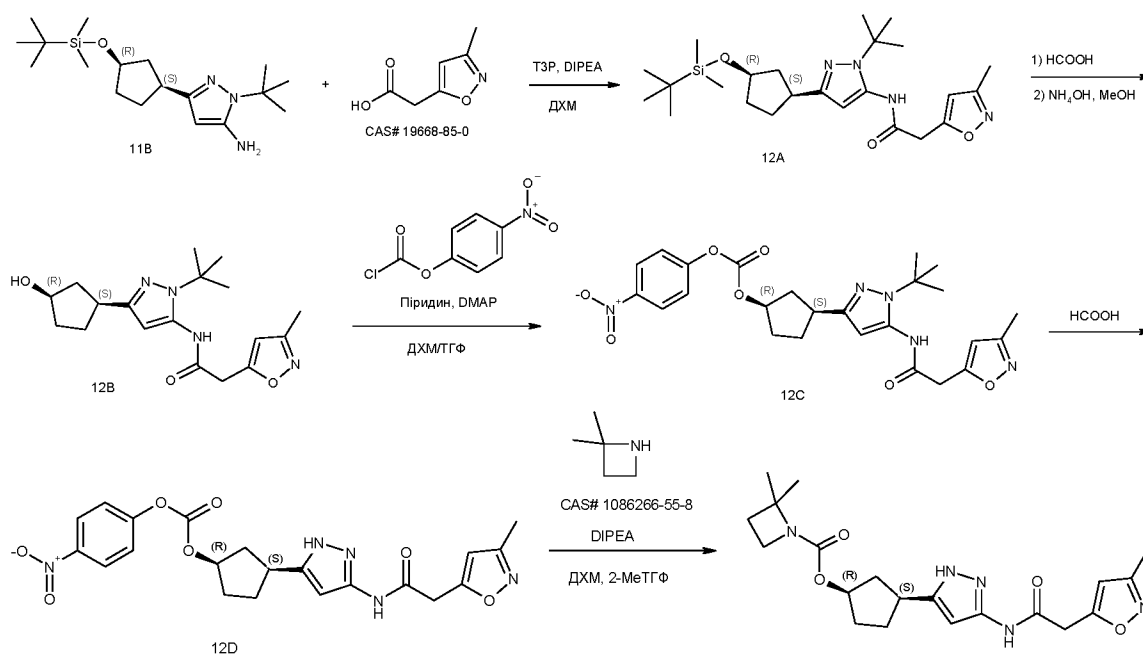
Суспензію з N-{1-трет-бутил-3-[(1S,3R)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл}-2-(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетаміду (11D, 3,8 г, 11 ммоль), DMAP (134 мг, 1,10 ммоль), піридину (2,60 г, 32,9 ммоль) та 4-нітрофенілхлорформіату (4,42 г, 21,9 ммоль) в дихлорметані (40 мл) та ТГФ (40 мл) перемішували при 25 °C протягом 2 годин. Розчинники видаляли в вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (200 мл), промивали нас. водн. NH₄Cl (100 мл) та нас. водн. NaCl, сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 50% етилацетат в петролейному етері), отримуючи (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонат (11E, 5,0 г, 89%, 89% чистий за PX-МС) у вигляді жовтої олії. МС: 512 [M+H]⁺.

Розчин (1R,3S)-3-(1-трет-бутил-5-[(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (11E, 5,0 г, 9,8 ммоль) в мурашиній кислоті (30 мл) перемішували при 75 °C протягом 16 годин. Суміш концентрували, щоб видалити більшість мурашиної кислоти, потім залишок розчиняли в дихлорметані (30 мл) та промивали нас. водн. NaHCO₃ (2x15 мл), водою (15 мл), та нас. водн. NaCl (15 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 80% етилацетат в петролейному етері), отримуючи (1R,3S)-3-(3-[(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонат (11F, 1,7 г, 38%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС: 456 [M+H]⁺.

Розчин (1R,3S)-3-(3-[(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (11F, 4,00 г, 8,78 ммоль) та трет-бутиламіну (6,42 г, 87,8 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемішували при 25 °C протягом 1 години. Суміш концентрували насуху, залишок розчиняли в дихлорметані (80 мл), промивали 1M NaOH (2x20 мл) та нас. водн. NaCl (20 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 3% метанол в дихлорметані), отримуючи нечистий (1R,3S)-3-(3-[(5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-

бутилкарбамат (Приклад 11, 2,3 г, 67%, 73% чистий за ВЕРХ). Другу серію (1R,3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (11F, 1,50 г, 3,29 ммоль) розчиняли в трет-бутиламіні (10 мл) та перемішували при 40 °С протягом 1 години. Дану реакційну суміш концентрували насухо, та сирий продукт, таким чином отриманий, об'єднували з 2,3 г нечистого продукту з першої серії, вище, (загалом 12,08 ммоль 11F витрачалися в обох серіях) та додатково чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці Phenomenex Gemini C18 250x50 мм, 10мкм, елюювання 3-45% водою (+0,05%NH₄OH) в ACN. Чистий (1R,3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат (Приклад 11, 2,23 г, 47% для об'єднаних серій) отримували у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ=12,10 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 6,87-6,63 (м, 2H), 6,29 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,96 (ш с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,03 (квін, J=8,6 Гц, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,1 Гц, 3H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,55 (ш с, 1H), 1,19 (с, 9H). МС: 390 [M+H]⁺. Обертання площини поляризації світла [α]_D +3,5 (с 0,8, MeOH). Хіральна чистота: 98% е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Приклад 12: (1R,3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат



Пропілфосфоновий ангідрид (ТЗР®, 50 мас.% розчин в EtOAc, 4,41 г, 6,93 ммоль) додавали до охолодженого (0 °С) розчину 1-трет-бутил-3-((1S,3R)-3-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)циклопентил)-1H-піразол-5-аміну (11B, 780 мг, 2,31 ммоль), 3-метил-5-ізоксазол-2-оївої кислоти (CAS# 19668-85-0, 489 мг, 3,47 ммоль) та діізопропілетиламіну (1,23 мл, 6,93 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Суміш перемішували при 30 °С протягом 1 години, потім розподіляли між дихлорметаном та напів-насиченим Na₂CO₃. Органічний шар промивали нас. водн. NaCl, сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 10-50% етилацетатом в петролейному етері), отримуючи N-{1-трет-бутил-3-((1S,3R)-3-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)циклопентил)-1H-піразол-5-іл)-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетамід (12A, 1,1 г) у вигляді безбарвної олії. МС: 461 [M+H]⁺.

Розчин N-{1-трет-бутил-3-((1S,3R)-3-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)циклопентил)-1H-піразол-5-іл)-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетаміду (12A, 1,1 г) в мурашиній кислоті (15 мл) перемішували при 45 °С протягом 1 години, потім йому давали постояти при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували насухо, залишок розчиняли в метанолі (30 мл) та водному NH₄OH (10 мл), та розчин перемішували при 20 °С протягом 1 години. Суміш концентрували та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 1/10 метанол/дихлорметан), отримуючи N-{1-трет-бутил-3-((1S,3R)-3-гідроксициклопентил)-1H-піразол-5-іл)-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетамід (12B, 1,0 г) у вигляді світло-жовтої олії. МС: 347 [M+H]⁺.

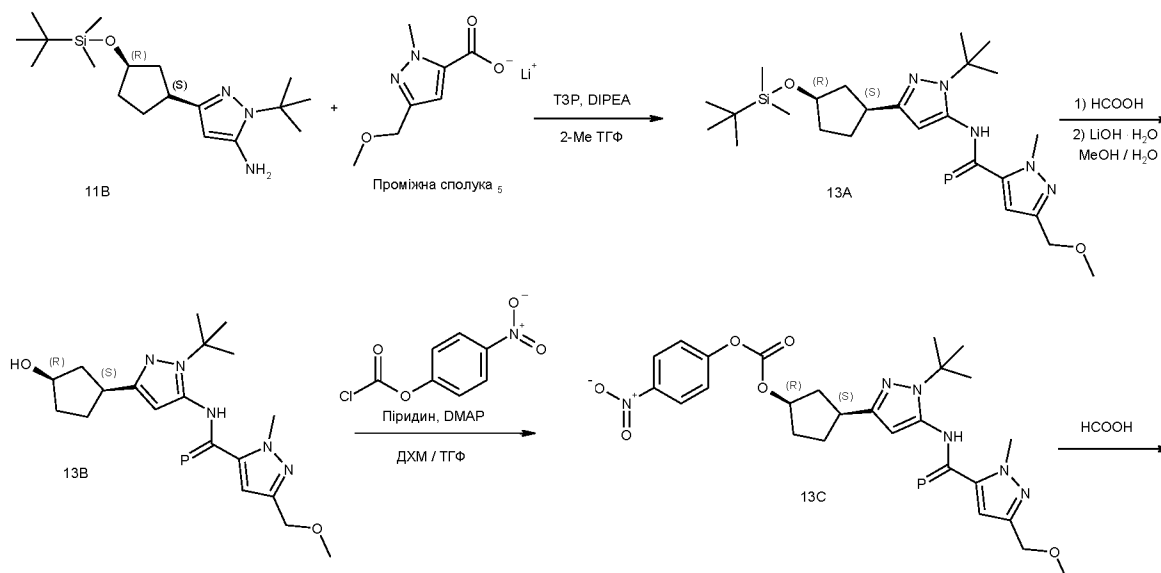
Розчин N-{1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл]-2-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетаміду (12В, 1,0 г) в дихлорметані (30 мл) та ТГФ (30 мл) обробляли DMAP (70,5 мг, 0,577 ммоль), піридином (1,14 г, 14,4 ммоль), та 4-нітрофенілхлорформіатом (1,16 г, 5,77 ммоль). Отриману в результаті суспензію перемішували при 20 °С протягом 12 годин.

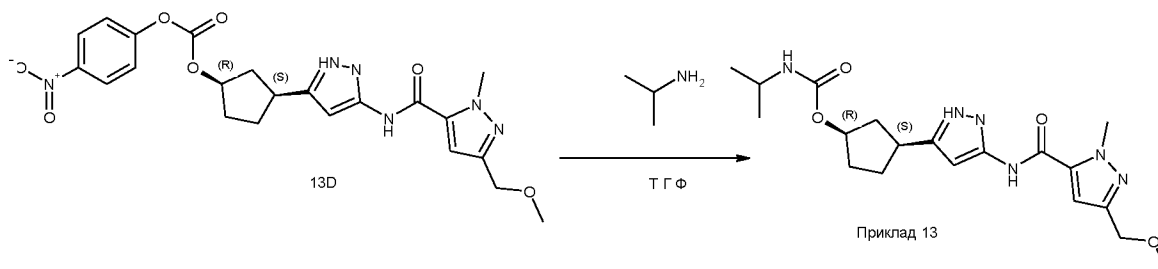
Розчинники видаляли в вакуумі, залишок розчиняли в дихлорметані (30 мл), та розчин промивали послідовно нас. водн. NH_4Cl (15 мл) та нас. водн. NaCl (15 мл). Органічний шар сушили, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 50 % етилацетатом в петролейному етері), отримуючи (1R, 3S)-3-(1-трет-бутил-5-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонат (12С, 1,3 г). МС: 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розчин (1R, 3S)-3-(1-трет-бутил-5-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (12С, 1,3 г) в мурашиній кислоті (20 мл) нагрівали при 75 °С протягом 16 годин. Більшість мурашиної кислоти видаляли в вакуумі, залишок розчиняли в дихлорметані (30 мл), та розчин промивали послідовно нас. водн. NaHCO_3 (2×15 мл), водою (15 мл), та нас. водн. NaCl (15 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 80 % етилацетатом в петролейному етері), отримуючи (1R, 3S)-3-(3-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонат (12D, 850 мг, 81 % за 5 стадій на основі 11В) у вигляді білої твердої речовини. МС: 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розчин (1R, 3S)-3-(3-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (12D, 60 мг, 0,13 ммоль), 2,2-диметилазетидину (CAS#1086266-55-8, 13,5 мг, 0,158 ммоль), та діізопропілетиламіну (102 мг, 0,79 ммоль) в дихлорметані (1 мл) та 2-метилтетрагідрофурані (1 мл) перемішували при 15 °С протягом 1 години, потім концентрували, та залишок чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ (на колонці Xbridge 150×30мм×10мкм, елювання 17-57 % водою (0,05 % амонію гідроксиду об./об.) в ацетонітрилі). Після ліофілізації, (1R, 3S)-3-(3-[(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат (Приклад 12, 28,21 мг, 53 %) отримували у вигляді білої твердої речовини. МС: 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, DMCO-d_6) δ =12,13 (ш д, J=8,2 Гц, 1H), 10,62 (ш с, 1H), 6,29 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,03-4,91 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,71 (ш т, J=8,4 Гц, 1H), 3,64 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,12-3,01 (м, 1H), 2,41 (д т, J=6,7, 15,5 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,04-1,97 (м, 1H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,77-1,57 (м, 3H), 1,37-1,27 (м, 6H). Хіральна чистота: 99 % е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Приклад 13: (1R, 3S)-3-[3-[(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамат





Пропілфосфоновий ангідрид (ТЗР®, 50 мас. % розчин в EtOAc, 50,3 г, 79,1 ммоль) додавали до кімнатної температури (26 °C) розчину 1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-аміну (11B, 8,90г, 26,4 ммоль), літію 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксилату (Проміжна сполука 5, 5,83 г, 34,3 ммоль), та діізопропілетиламіну (10,2 г, 79,1 ммоль) в 2-метилтетрагідрофурані (100,0 мл). Отриману в результаті суміш перемішували при даній температурі протягом 18 годин. Після концентрування суміші насухо, залишок розчиняли в дихлорметані (150 мл), та розчин промивали послідовно водою (2×30 мл), нас. водн. NaHCO₃ (2×30 мл) та нас. водн. NaCl (30 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий N-{1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід (13A, 12,9 г, 100 %) у вигляді олії. МС: 490 [M+H]⁺.

Сирий N-{1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід (13A, 12,9 г, 26,3 ммоль) розчиняли в мурашиній кислоті (80 мл) та перемішували при кімнатній температурі (27 °C) протягом 30 хвилин. Суміш концентрували насухо, та залишок розчиняли в метанолі (80 мл). Додавали розчин літію гідроксиду моногідрат (3,43 г, 81,8 ммоль) у воді (15 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі (27 °C) протягом 1 години. Суміш концентрували насухо, та залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 0-80 % етилацетатом в петролейному етері), отримуючи N-{1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл}-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксамід (13B, 8,0 г, 78 %) у вигляді жовтої смоли. МС: 376 [M+H]⁺.

Розчин N-{1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл}-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду (13B, 8,0 г, 21 ммоль) в дихлорметані (80 мл) та ТГФ (80 мл) обробляли DMAP (260 мг, 2,13 ммоль), піридином (5,06 г, 63,9 ммоль), та 4-нітрофенілхлорформіатом (8,59 г, 42,6 ммоль). Отриману в результаті жовту суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували насухо та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 0-45 % етилацетатом в петролейному етері), отримуючи (1R, 3S)-3-[1-трет-бутил-5-([3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно]-1H-піразол-3-іл]циклопентил 4-нітрофенілкарбонат (13C, 10,6 г, 92 %) у вигляді світло-коричневої смоли. МС: 541 [M+H]⁺.

Розчин (1R, 3S)-3-[1-трет-бутил-5-([3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно]-1H-піразол-3-іл]циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (13C, 10,6 г, 19,6 ммоль) в мурашиній кислоті (80 мл) перемішували при 70 °C протягом 18 годин. Розчин концентрували насухо. Залишок розчиняли в дихлорметані (150 мл), та розчин нейтралізували нас. водн. NaHCO₃. Органічний шар промивали водою (30 мл) та нас. водн. NaCl (30 мл), сушили над натрію карбонатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий (1R, 3S)-3-[3-([3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил 4-нітрофенілкарбонат (13D, 8,5 г, 90 %, 86 % чистий за РХ-МС) у вигляді світло-жовтого скла. МС: 485 [M+H]⁺.

Кімнатної температури (27 °C) розчин сирого (1R, 3S)-3-[3-([3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (13D, 1,7 г, 3,5 ммоль) та 2-пропіламіну (1,04 г, 17,5 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемішували протягом 6 годин. Розчин концентрували насухо, та залишок об'єднували із залишком з другої серії, яку отримували з 1,7 г, 3,5 ммоль 13D (загалом 6,27 ммоль 13D витрачалося за об'єднаними двома серіями), отримуючи 3,2 г сирого продукту. Даний продукт чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці Phenomenex Gemini C18 250*50мм*10 мкм, елювання 15-45 % водою (0,05 % амонію гідроксид об./об.) в ацетонітрилі. Після ліофілізації, (1R, 3S)-3-[3-([3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамат (Приклад 13, 2,06 г, 78 %) отримували у вигляді білої кристалічної твердої речовини,

яка, як визначено, являє собою моногідрат (форма 1) на основі елементного аналізу. МС: 405 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ=12,23 (ш с, 1H), 10,73 (ш с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,96 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 6,41 (ш с, 1H), 5,00 (ш с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,57 (qd, J=6,6, 13,4 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,17-2,96 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,03 (ш д, J=6,8 Гц, 1H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,73 (ш д, J=8,5 Гц, 2H), 1,61 (ш с, 1H), 1,03 (ш д, J=6,3 Гц, 6H). Обертання площини поляризації світла [α]_D+4,8 (с 1,0, MeOH). Хіральна чистота: >99 % е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC. Аналіт. Розрахована для C₁₉H₂₈N₆O₄·H₂O: С, 54,02; Н, 7,16; N, 19,89. знайдено: С, 53,94; Н, 7,22; N, 19,81. Білу кристалічну тверду речовину із зазначеного вище (500 мг) перекристалізовували з 9: 1 H₂O/CH₃CN (2 мл) з нагріванням до розчинення та потім даючи отриманому в результаті розчину постояти при кімнатній температурі протягом 18 год. Під час 18 год. часового періоду, утворювались більші кристалу моногідрату (форма 1). Рентгенівська дифракція монокристалу вибраного кристалу з даного матеріалу забезпечувала структуру, представлену на Фіг. 1.

Кристалічну тверду речовину, отриману вище як моногідрат (форми 1) додатково характеризували порошковою рентгенівською дифракцією (PXRD).

Застосування порошкової рентгенівської дифракції:

Порошкової рентгенівський дифракційний аналіз здійснювали, використовуючи дифрактометр Bruker AXS D8 Advance, обладнаний Cu джерелом випромінювання. Дифраговане випромінювання детектувалось детектором LYNXEYE_EX з мотиризованими щилинами. Як первинний, так і вторинний обладнані щилинами Соллера 2,5. Напруга та сила струму рентгенівської трубки були встановлені на 40 кВ та 40 мА, відповідно. Дані збирали в тета-тета гоніометрі в скануванні заблокованої пари на довжина хвилі Cu K-альфа від 3,0 до 40,0 градусів 2-тета, з кроком 0,01 градуса, використовуючи швидкість сканування 1,0 секунди на крок. Зразки отримували, поміщаючи їх у силіконовий низькофононий тримач зразків. Дані збирали та аналізували, використовуючи програмне забезпечення Bruker DIFFRAC Plus. Файл даних PXRD не обробляли перед пошуком піків. Алгоритм пошуку піків у програмному забезпеченні EVA застосовувався для попереднього призначення пікових значень з використанням порогового значення 1. Для забезпечення достовірності коригування проводились вручну; результат автоматичного призначення перевірявся візуально, та положення піків регулювали за максимумом піка. Загалом були вибрані піки з відносною інтенсивністю ≥ 3 %. Піки, які не були вирішені або були узгоджені з шумом, не були відібраними. Типова помилка, пов'язана з положенням піку з PXRD, вказана в USP, знаходиться в межах +/- 0,2° 2-Тета (USP-941).

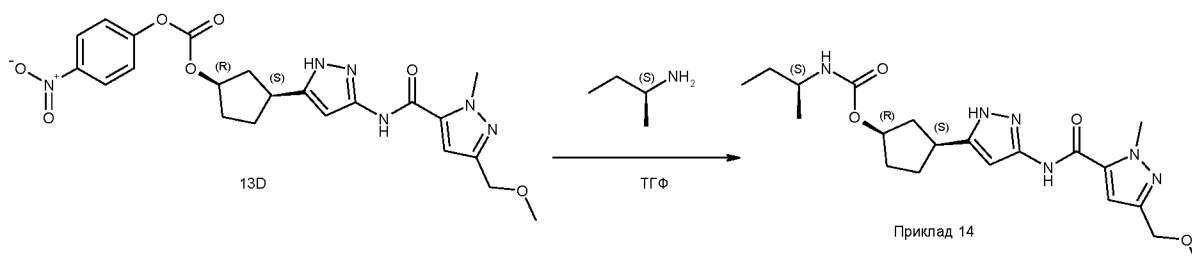
Рентгенограма PXRD Приклада 13, форми 1 моногідрата, є показаною на Фіг. 2. Перелік піків PXRD та дані відносної інтенсивностей для сполуки Приклада 13, форми 1 моногідрата (2-Тета°) є представленими в таблиці 1 нижче:

Таблиця 1

Кут (2-тета°)±0,2°2θ	Відносна інтенсивність (%)	Кут (2 тета°) ± 0,2°2θ	Відносна інтенсивність (%)
3,9	19,5 %	25,0	25,9 %
9,1	18,3 %	25,7	8,3 %
10,4	96,5 %	26,0	10,1 %
11,7	64,3 %	26,3	15,1 %
12,9	41,4 %	26,6	8,4 %
16,0	15,5 %	27,0	5,0 %
18,2	100,0 %	27,6	21,3 %
18,6	14,4 %	28,2	31,7 %
19,4	38,1 %	28,9	5,2 %
19,6	20,3 %	30,4	6,8 %
20,0	10,5 %	31,1	7,8 %
20,3	20,6 %	31,5	9,9 %
20,6	43,0 %	33,9	11,6 %
20,8	26,1 %	35,1	3,3 %
21,0	23,7 %	35,8	3,0 %
22,2	20,6 %	36,6	7,1 %
22,7	3,4 %	37,6	3,9 %
23,5	22,9 %	38,3	5,2 %
24,2	64,0 %		

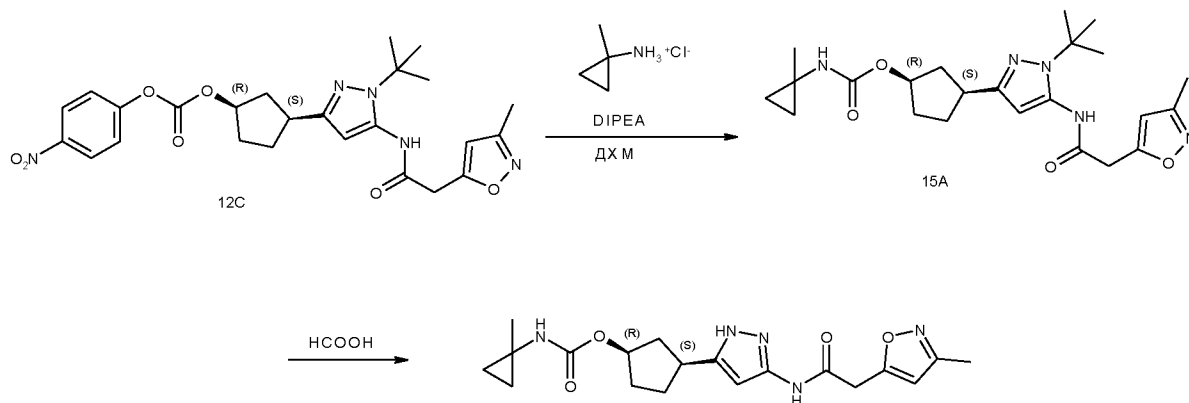
Приклад 14: (1R, 3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат

5



Розчин сирового (1R, 3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (13D, 5,5 г, 11 ммоль), (S)-(+)-втор-бутиламіну (1,49 г, 13,6 ммоль), та діізопропілетиламіну (4,40 г, 34,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемішували при кімнатній температурі (30 °С) протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували насухо, та залишок чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці Phenomenex Gemini C18 250*50мм*10 мкм, елювання 25-45 % водою (0,05 % амонію гідроксиду об./об.) в ацетонітрилі, отримуючи (1R, 3S)-3-[3-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат (Приклад 14, 3,50 г, 74 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС: 419 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ=12,23 (ш с, 1H), 10,72 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,90 (ш д, J=8,2 Гц, 1H), 6,42 (ш с, 1H), 5,00 (ш с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,14-2,98 (м, 1H), 2,45 (ш с, 1H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,67-1,52 (м, 1H), 1,42-1,26 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,80 (т, J=7,4 Гц, 3H). Обертання площини поляризації світла [α]_D+16,6 (с 2,05, MeOH). Хіральна чистота: >99 % е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC.

Приклад 15: (1R, 3S)-3-[3-({[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат

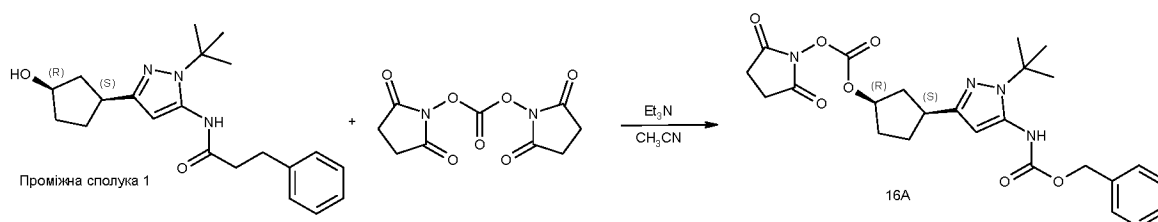


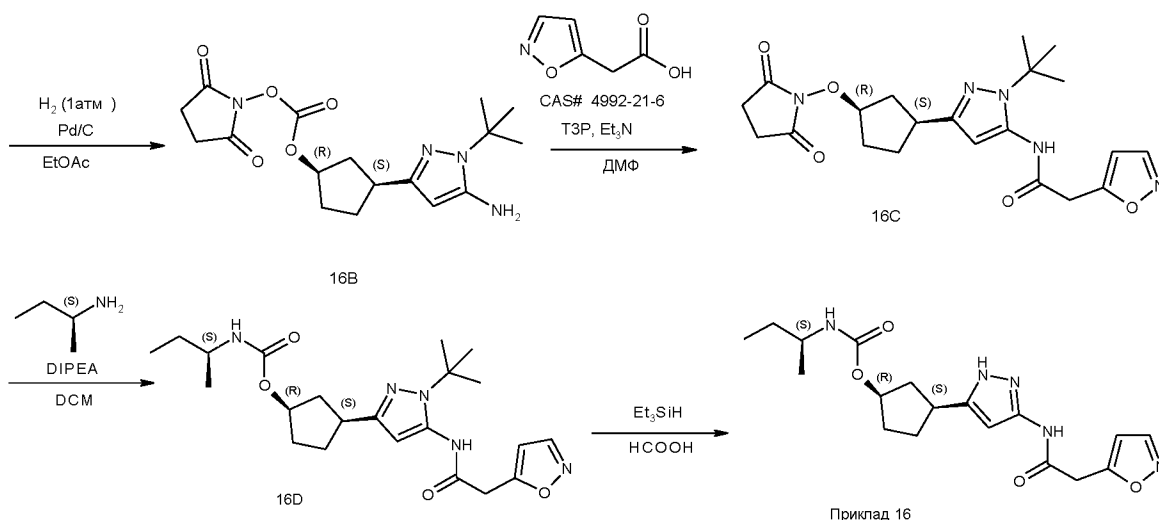
Розчин (1R, 3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (12C, 1,64 г, 3,2 ммоль) в ДМФ (10,7 мл) обробляли 1-метилциклопропан-1-аміну гідрохлоридом (516 мг, 4,8 ммоль) та діізопропілетиламіном (1,7 мл, 9,6 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 2 годин при 60 °С, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Після розбавлення етилацетатом (150 мл), розчин промивали деіонізованою водою (20 мл), з 2 М водн. Na₂CO₃ (20 мл), та нас. водн... NaCl (20 мл). Об'єднані водний шари знову екстрагували етилацетатом (30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 0-100 % етилацетату в гептані), отримуючи (1R, 3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (15A, 1,58 г, 82 %) у вигляді олії.

Розчин 1R, 3S)-3-(1-трет-бутил-5-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамату (15A, 1,50 г, 3,4 ммоль) в мурашиній кислоті (10 мл) нагрівали на 100 °С олійній бані протягом 1 години. Більшість мурашиної кислоти видаляли в вакуумі. Залишок обробляли нас. водн. NaHCO₃ (30 мл), потім екстрагували етилацетатом (150 мл, потім 50 мл). Об'єднані органічні фази сушили над магнію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 0-40 % ізопропанолом в гептані), отримуючи білу тверду речовину (960 мг). Дану тверду речовину розчиняли в ацетонітрилі (20 мл) та воді (10 мл), та розчин ліофілізували протягом ночі отримуючи білу тверду речовину (796 мг). Ліофілізований матеріал суспендували в етилацетаті (28 мл), перемішували на 60 °С олійній бані протягом 1 години, та давали охолонути до кімнатної температури з перемішуванням протягом 3 або більше годин. Тверду речовину збирали фільтруванням та сушили (50 °С, 10 мм Hg), отримуючи (1R, 3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат (Приклад 15 565 мг, 41 %) у вигляді білої твердої речовини. МС: 388 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ=12,10 (ш с, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,34 (ш с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,14-2,94 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,99 (с, 1H), 1,93-1,80 (м, 1H), 1,78-1,60 (м, 2H), 1,54 (ш с, 1H), 1,22 (с, 3H), 0,58 (ш с, 2H), 0,49-0,42 (м, 2H). Обертання площини поляризації світла [α]_D+10,0° (с 0,2, MeOH).

Спосіб С

Приклад 16: (1R, 3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат





Триетиламін (4,7 мл, 33,4 ммоль) додавали до суспензії з бензил {1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-гідроксициклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамату (Проміжна сполука 1, 5,97 г, 16,7 ммоль) в безводному ацетонітрилі (50 мл). Розчин охолоджували до 0 °C, потім додавали N, N'-дисукцинімідилкарбонату (8,56 г, 33,4 ммоль). Після перемішування при 0 °C протягом 10 хвилин, охолоджуючу баню видаляли, та суміш перемішували при кімнатній температурі (23 °C) протягом 24 годин. РХ-МС показала вихідний спирт, який не про взаємодіяв, все ще був присутній, тому додавали додатковий N, N'-дисукцинімідилкарбонат (2,36 г; загалом 10,92 г, 42,63 ммоль) та триетиламін ((2,8 мл; загалом 7,5 мл, 54 ммоль), та перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 5 і більше годин. Розчинники видаляли в вакуумі, та залишок розбавляли етилацетатом (150 мл) та деіонізованою водою (100 мл). Отриману в результаті емульсію фільтрували з відсмоктуванням, щоб видалити білу тверду речовину. Шари фільтрату розділяли. Відфільтрований корж промивали етилацетатом (2×100 мл), та дані промивні використовували для подальшого екстрагування водного шару. Об'єднані органічні екстракти сушили над магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 20-70 % етилацетату в гептані), отримуючи бензил {1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-((2,5-діоксопіролідін-1-іл)окси)карбоніл]окси}циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамат (16A, 4,5 г, 54 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7,42-7,34 (м, 5H), 6,24 (ш с, 1H), 6,13 (ш с, 1H), 5,30-5,22 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,82 (с, 4H), 2,57 (ddd, J=6,7, 8,4, 14,8 Гц, 1H), 2,15-2,05 (м, 2H), 2,04-1,87 (м, 3H), 1,59 (с, 9H). МС: 499 [M+H]⁺.

Розчин бензил {1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-((2,5-діоксопіролідін-1-іл)окси)карбоніл]окси}циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамату (16A, 3,5 г, 7,0 ммоль) та 10 % Pd/C (1,2 г) в етилацетаті (150 мл) перемішували в атмосфері балонного водню при кімнатній температурі (23 °C) протягом ночі. Суміш фільтрували через шар целіту, відфільтрований шар промивали етилацетатом (3×30 мл), та об'єднані фільтрати концентрували, отримуючи сирий 1-[[[(1R, 3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил]окси]карбоніл]оксипіролідін-2,5-діон (16B), який використовували одразу на наступній стадії. МС: 365 [M+H]⁺.

Сирий 1-[[[(1R, 3S)-3-(5-аміно-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл)циклопентил]окси]карбоніл]оксипіролідін-2,5-діон (16B, 7,0 ммоль max) розчиняли в ДМФ (20 мл), додавали 1,2-оксазол-5-ілоцтову кислоту (CAS# 4992-21-6, 1,4 г, 11 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (ТЗР®, 11 мл 50 мас. % розчину в EtOAc, 14 ммоль), та розчин охолоджували до 0 °C під азотом. Триетиламін (3,5 мл, 25 ммоль) додавали по краплям протягом 10 хвилин, досить повільно, щоб підтримувати температуру всередині нижче 20 °C. Охолоджуючу баню видаляли, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію гасили нас. водн. NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом (3x). Об'єднані органічні шари промивали нас. водн. NaHCO₃ (2x) та нас. водн. NaCl (1x), сушили над магнію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 30-100 % етилацетатом в гептані, отримуючи N-(1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-[(2,5-діоксопіролідін-1-іл)окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл)-2-(1,2-оксазол-5-іл)ацетамід (16C, 2,46 г, 74 %) у вигляді білої піни. ¹H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ=8,35 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,42-6,37 (м, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,33-5,23 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,16 (тд, J=8,8, 17,2 Гц, 1H), 2,82 (с, 4H), 2,63-2,51 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 3H), 2,00-1,80 (м, 3H), 1,56 (с, 9H). МС: 474

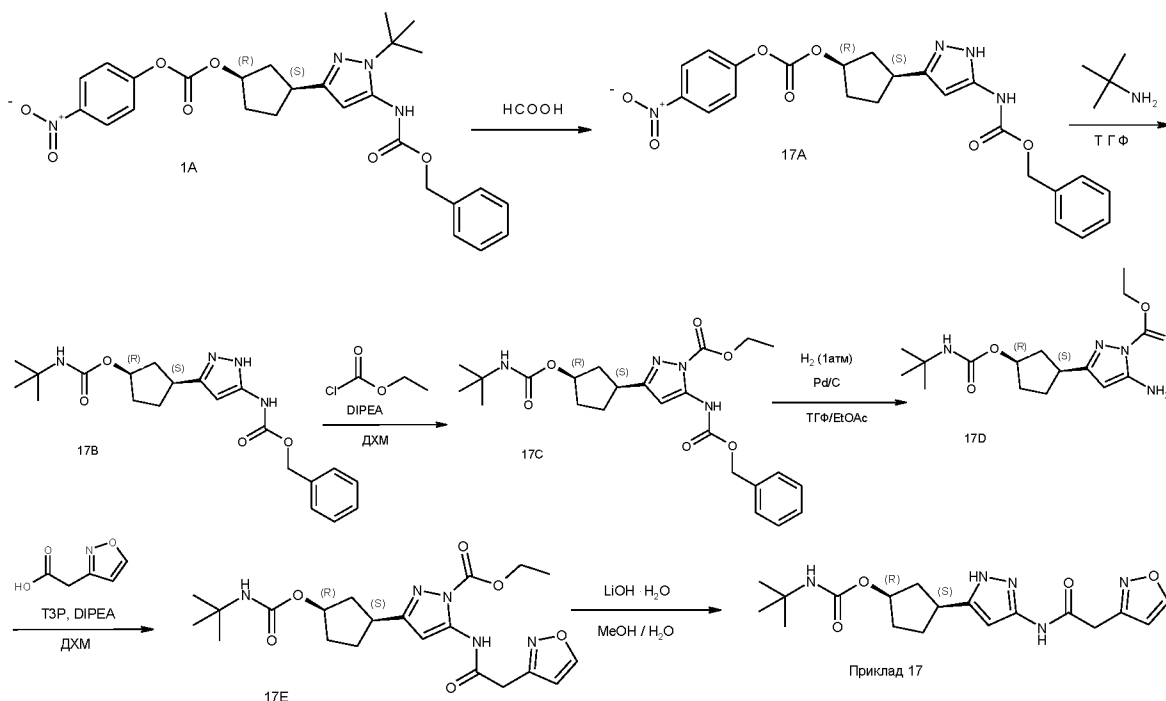
[M+H]⁺.

Розчин N-(1-трет-бутил-3-((1S, 3R)-3-[(2,5-діокспіролідін-1-іл)окси]циклопентил)-1H-піразол-5-іл)-2-(1,2-оксазол-5-іл)ацетаміду (16C, 158 мг, 0,334 ммоль), діізопропілетиламіну (0,15 мл, 0,91 ммоль), та (S)-(+)-втор-бутиламіну (50 мкл, 0,50 ммоль) в дихлорметані (3,5 мл) перемішували при 20 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (10 мл) та промивали нас. водн. NaHCO₃ (2×3 мл), деіонізованою водою (3 мл), нас. водн. NH₄Cl (3 мл) та нас. водн. NaCl (3 мл). Органічний шар сушили над магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували насуху, отримуючи сирий (1R, 3S)-3-{1-трет-бутил-5-[(1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно]-1H-піразол-3-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат (16D, 115,0 мг, 80 %) у вигляді жовтого геля. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ=9,79 (с, 1H), 8,50 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,43-3,33 (м, 1H), 2,95 (квін, J=8,5 Гц, 1H), 2,40-2,31 (м, 1H), 1,99-1,77 (м, 2H), 1,76-1,57 (м, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,39-1,30 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H). МС: 432 [M+H]⁺.

Сирий (1R, 3S)-3-{1-трет-бутил-5-[(1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно]-1H-піразол-3-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат (16D, 115,0 мг, 0,2665 ммоль) розчиняли в мурашиній кислоті (6,0 мл) та триетилсилані (1,5 мл) та перемішували при 70 °С протягом 18 годин. Шари отриманої в результаті двофазної суміші розділяли. Верхній, триетилсилановий шар відкидали. Нижній, кислотний шар концентрували насуху, розчиняли в ацетонітрилі, та концентрували насуху знову. Залишок сушили додатково в вакуумі, отримуючи сирий продукт у вигляді восково-коричневої твердої речовини (109,9 мг). Додавали ацетонітрил (5 мл), та суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Отриманий в результаті осад збирали фільтруванням з відсмоктуванням, та сушили на повітрі, отримуючи (1R, 3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат (Приклад 16, 42,1 мг, 42 %) у вигляді майже білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,65 (с, 1H), 8,48 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,43-3,33 (м, 1H), 3,11-2,97 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,94-1,81 (м, 1H), 1,78-1,62 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 1H), 1,41-1,27 (м, 2H), 0,99 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H). МС: 376 [M+H]⁺.

Спосіб D

Приклад 17: (1R, 3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат



Розчин (1R, 3S)-3-(5-[[бензилокси]карбоніл]аміно)-1-трет-бутил-1H-піразол-3-іл}циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (1A, 5,00 г, 9,57 ммоль) в мурашиній кислоті (30 мл) перемішували при 75 °С протягом 20 годин. Суміш концентрували насуху, та залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 50-70 % етилацетатом в

петролейному етері), отримуючи (1R, 3S)-3-(5-((бензилокси)карбоніл)аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонат (17A, 3,6 г, 81 %, 82 % чистий за РХ-МС) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС: 467 [M+H]⁺.

Суміш з (1R, 3S)-3-(5-((бензилокси)карбоніл)аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил 4-нітрофенілкарбонату (17A, 2,2 г, 4,7 ммоль) та трет-бутиламіну (1,38 г, 18,9 ммоль) в ТГФ (40 мл) перемішували при кімнатній температурі (29 °C) протягом 18 годин. Розчинники видаляли в вакуумі, та залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 0-90 % етилацетат в петролейному етері), отримуючи бензил (3-((1S, 3R)-3-((трет-бутилкарбамоїл)окси)циклопентил)-1H-піразол-5-іл)карбамат (17B, 1,5 г, 79 %) у вигляді світло-жовтого скла. МС: 401 [M+H]⁺.

Етилхлорформіат (970 мг, 8,94 ммоль) додавали частинами до кімнатної температури (29 °C) розчину бензил (3-((1S, 3R)-3-((трет-бутилкарбамоїл)окси)циклопентил)-1H-піразол-5-іл)карбамату (17B, 1,50 г, 3,75 ммоль) та діізопропілетиламіну (1,45 г, 11,2 ммоль) в дихлорметані (30 мл), потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчин промивали нас. водн. NH₄Cl (3×5 мл) та нас. водн. NaCl (5 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий етил 5-((бензилокси)карбоніл)аміно-3-((1S, 3R)-3-((трет-бутилкарбамоїл)окси)циклопентил)-1H-піразол-1-карбоксилат (17C, 2,0 г, >99 %) у вигляді світло-жовтої смоли, яку використовували без додаткової очистки. МС: 473 [M+H]⁺.

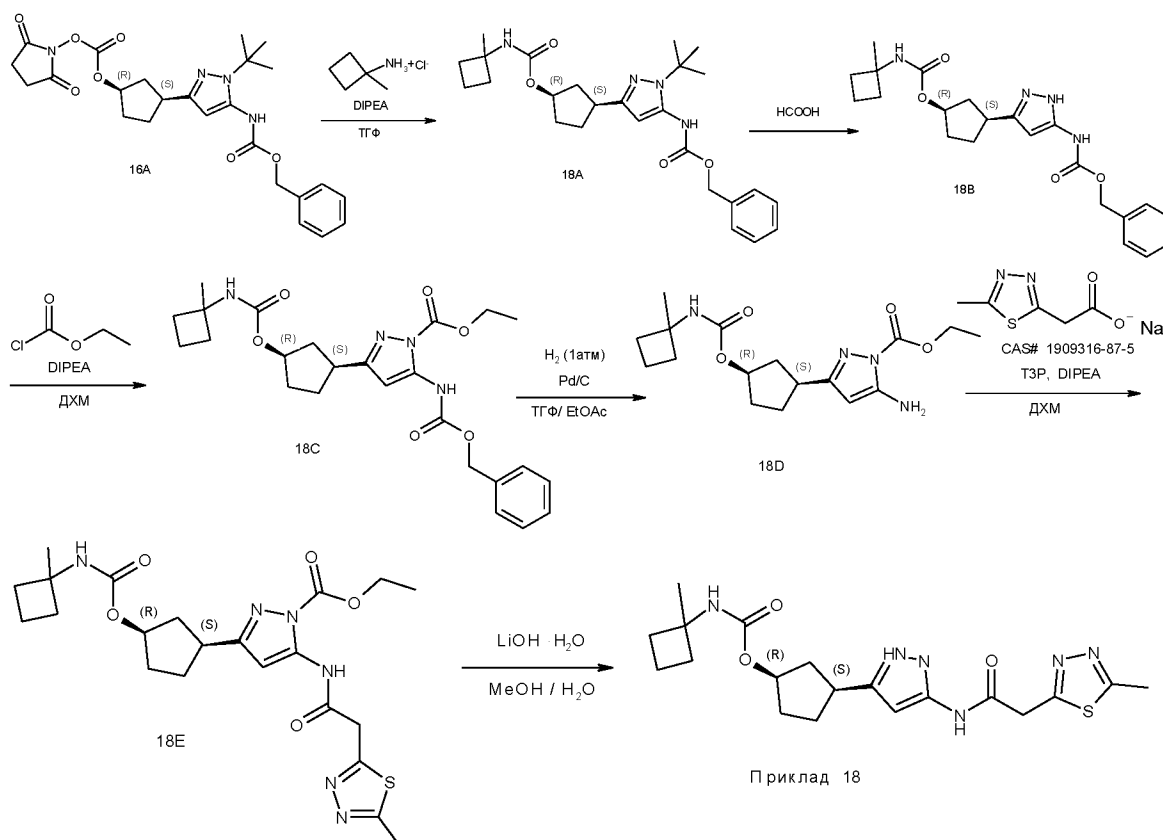
Сирий етил 5-((бензилокси)карбоніл)аміно-3-((1S, 3R)-3-((трет-бутилкарбамоїл)окси)циклопентил)-1H-піразол-1-карбоксилат (17C, 2,0 г, 4,2 ммоль якщо чистий) розчиняли в етилацетаті (15 мл) та ТГФ (15 мл). Додавали каталізатор 10 % Pd/C (200 мг), дегазували, та перемішували в атмосфері балонного водню при кімнатній температурі (29 °C) протягом 1,5 годин. Суспензію фільтрували, щоб видалити каталізатор, фільтрат концентрували насухо, та залишок чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елюювання 0-100 % етилацетатом в петролейному етері, потім 0-30 % етилацетатом в дихлорметані), отримуючи етил 5-аміно-3-((1S, 3R)-3-((трет-бутилкарбамоїл)окси)циклопентил)-1H-піразол-1-карбоксилат (17D, 900 мг, 63 %, 56 % з 17A) у вигляді світло-жовтої смоли. МС: 339 [M+H]⁺.

Розчин етил 5-аміно-3-((1S, 3R)-3-((трет-бутилкарбамоїл)окси)циклопентил)-1H-піразол-1-карбоксилату (17D, 250 мг, 0,739 ммоль), діізопропілетиламіну (286 мг, 2,22 ммоль), та 1,2-оксазол-3-ілоцтової кислоти (CAS# 57612-86-9, 113 мг, 0,887 ммоль) в дихлорметані (10 мл) при кімнатній температурі (29 °C) обробляли пропілфосфоновим ангідридом (ТЗР®, 50 мас. % розчин в EtOAc, 1,41 г, 2,22 ммоль), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчин розбавляли дихлорметаном (10 мл), потім промивали водою (5 мл), нас. водн. NaHCO₃ (2×5 мл), нас. водн. NH₄Cl (5 мл) та нас. водн. NaCl (5 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий етил 3-((1S, 3R)-3-((трет-бутилкарбамоїл)окси)циклопентил)-5-((1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-1-карбоксилат (17E, 331 мг, 100 %) у вигляді коричневої смоли. МС: 448 [M+H]⁺.

Даний сирий етил 3-((1S, 3R)-3-((трет-бутилкарбамоїл)окси)циклопентил)-5-((1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-1-карбоксилат (17E, 331 мг, 0,739 ммоль) розчиняли в метанолі (5 мл), додавали розчин літію гідроксиду моногідрату (93,1 мг, 2,22 ммоль) у воді (1 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі (30 °C) протягом 1 години. Суміші давали постояти протягом ночі, потім концентрували насухо. Залишок розчиняли в метанолі (3 мл), фільтрували, та фільтрат чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці YMC-Actus Triart C18 150×30 5мкм, елюювання 20-50 % водою (0,05 % амонію гідроксиду об./об.) в ацетонітрилі. Після ліофілізації фракцій, які містять продукт, (1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат (Приклад 17, 74,84 мг, 27 %, 99 % е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC) отримували у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ=12,09 (ш с, 1H), 10,63 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 6,76 (ш с, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,96 (ш с, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,02 (квін, J=8,7 Гц, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,78-1,61 (м, 2H), 1,55 (ш с, 1H), 1,19 (с, 9H). МС: 376 [M+H]⁺.

Спосіб E

Приклад 18: (1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклобутил)карбамат



Приклад 18

5 Розчин бензил {1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-[[[(2,5-діоксопіролідин-1-іл)окси]карбоніл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамату (16A, 1,20 г, 2,41 ммоль), 1-метилциклобутиламіну гідрохлориду (CAS# 174886-05-6, 439 мг, 3,61 ммоль), та діізопропілетиламіну (1,56 г, 12,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемішували при кімнатній температурі (32 °C) протягом 18 годин. Суміш концентрували в вакуумі, та залишок розчиняли в дихлорметані (25 мл). Розчин промивали водою (2×5 мл), нас. водн. NH₄Cl (5 мл) та нас. водн. NaCl (5 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували. Сирий продукт чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 0-30 % етилацетатом в петролейному етері), отримуючи бензил {1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-[[[(1-метилциклобутил)карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамат (18A, 920 мг, 82 %) у вигляді світло-жовтої смоли. МС: 469 [M+H]⁺.

10 Бензил {1-трет-бутил-3-[(1S, 3R)-3-[[[(1-метилциклобутил)карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамат (18A, 920 мг, 1,96 ммоль) перемішували в мурашиній кислоті (10 мл) при 75 °C протягом 18 годин. Леткі речовини видаляли в вакуумі, та залишок розподіляли між дихлорметаном (20 мл) та нас. водн. NaHCO₃. Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, концентрували, та чистили, використовуючи силікагелеву хроматографію (елювання 0-80 % етилацетатом в петролейному етері), отримуючи бензил {3-[(1S, 3R)-3-[[[(1-метилциклобутил)карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамат (18B, 500 мг, 62 %) у вигляді світло-жовтої смоли. МС: 435 [M+Na]⁺.

25 Етилхлорформіат (197 мг, 1,82 ммоль) додавали частинами до розчину бензил {3-[(1S, 3R)-3-[[[(1-метилциклобутил)карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-5-іл}карбамату (18B, 500 мг, 1,21 ммоль) та діізопропілетиламіну (470 мг, 3,64 ммоль) в дихлорметані (15 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі (35 °C) протягом 4 годин, потім промивали нас. водн. NH₄Cl (2×5 мл) та нас. водн. NaCl (5 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий етил 5-[[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-3-[(1S, 3R)-3-[[[(1-метилциклобутил)карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-1-карбоксилат (18C, 560 мг, 95 %, 80 % чистий за ЯМР) у вигляді світло-жовтого скла. ¹H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,50 (с, 1H), 7,44-7,32 (м, 5H), 7,33-7,32 (м, 1H), 6,62 (ш с, 1H), 5,22 (с, 2H), 5,17 (ш с, 1H), 4,51 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,25-3,13 (м, 1H), 2,51-2,30 (м, 2H), 2,14-2,03 (м, 1H), 2,00-1,73 (м, 8H), 1,47 (т, J=7,2 Гц, 4H), 1,44 (с, 3H). МС: 485 [M+H]⁺; 507 [M+Na]⁺.

35 Суспензію з сирого етил 5-[[[(бензилокси)карбоніл]аміно]-3-[(1S, 3R)-3-[[[(1-метилциклобутил)карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-1-карбоксилату (18C, 560 мг, 1,16

ммоль) та каталізатора Pd/C (вологий, 50 мас. %, 150 мг) в етилацетаті (10 мл) та ТГФ (10 мл) дегазували, знову заповнювали воднем, потім перемішували в атмосфері балонного водню при кімнатній температурі протягом 1 години. Каталізатор видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували, отримуючи сирий етил 5-аміно-3-[(1S, 3R)-3-[(1-метилциклобутил)карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-1-карбоксилат (18D, 430 мг, 100 % сирий) у вигляді світло-жовтої смоли. МС: 351 [M+H]⁺; 373 [M+Na]⁺.

Сирий етил 5-аміно-3-[(1S, 3R)-3-[(1-метилциклобутил)карбамоїл]окси]циклопентил]-1H-піразол-1-карбоксилат (18D, 100,0 мг, 0,285 ммоль) та натрію 2-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетат (CAS# 1909316-87-5, 77,6 мг, 0,428 ммоль) суспендували в дихлорметані (10 мл) при кімнатній температурі (35 °C). Додавали діізопропілетиламін (184 мг, 1,43 ммоль) та пропілфосфоновий ангідрид (T3P®, 50 мас. % розчин в EtOAc, 545 мг, 0,856 ммоль), та отриманий в результаті розчин перемішували при 35 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш промивали водою (3 мл), нас. водн. NH₄Cl (2×3мл) та нас. водн. NaCl (3 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували, отримуючи сирий етил 3-[(1S, 3R)-3-[(1-метилциклобутил)карбамоїл]окси]циклопентил]-5-[(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетил]аміно-1H-піразол-1-карбоксилат (18E, 140 мг, 100 % сирий) у вигляді світло-жовтої смоли. МС: 513 [M+Na]⁺.

Суміш з сирого етил 3-[(1S, 3R)-3-[(1-метилциклобутил)карбамоїл]окси]циклопентил]-5-[(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетил]аміно-1H-піразол-1-карбоксилату (18E, 140 мг, 0,285 ммоль) та літію гідроксиду моногідрату (35,9 мг, 0,856 ммоль) в метанолі (5 мл) та воді (1 мл) перемішували при кімнатній температурі (35 °C) протягом 30 хвилин, потім давали постояти протягом ночі. Суспензію концентрували до ~3 мл, тверді речовини видаляли фільтруванням, та фільтрат чистили, використовуючи препаративну ВЕРХ на колонці DuraShell 150*25мм*5мкм, елювання 27-47 % водою (0,05 % амонію гідроксиду об./об.) в ацетонітрилі. Після ліофілізації фракції, які містять продукт, (1R, 3S)-3-(3-[(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилцикло-бутил)карбамат (Приклад 18, 30,89 мг, 26 %, >99 % е.н. з використанням хіральної аналітичної SFC) отримували у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ=12,14 (ш с, 1H), 10,78 (с, 1H), 7,18 (ш с, 1H), 6,30 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,13-2,95 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,21 (ш с, 2H), 1,99 (ш д, J=8,9 Гц, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 4H), 1,57 (ш с, 1H), 1,34-1,23 (м, 3H). МС: 419 [M+H]⁺.

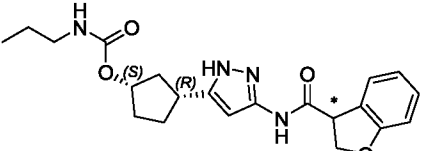
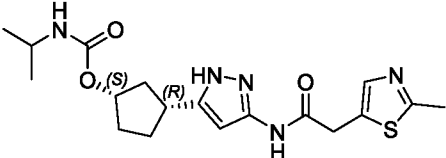
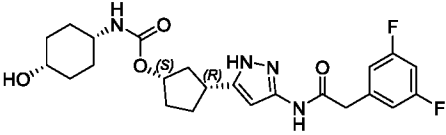
Наступні сполуки за винаходом отримували шляхом модифікувань способів, проілюстрованих в даному документі. Коли були доступні хіральні вихідні реактиви, сполуки отримували та виділяли у вигляді окремих стереоізомерів, які мають відому абсолютну конфігурацію, як зазначено мітками (R) та (S) на їх структурах. Коли використовували рацемічні вихідні реактиви, сполуки отримували шляхом синтезу у вигляді суміші діастереомерів, та потім розділяли на окремі стереоізомери, використовуючи відповідний хіральний препаративний спосіб ВЕРХ або SFC перед характеристикою та дослідженням. В таких випадках відомі стереоцентри зображуються клиновидними зв'язками та позначаються мітками (R) та (S); невідомі стереоцентри зображуються як плоскі зв'язки із зірочкою, та пояснення є включеним у Таблицю 2. Там, де відносна, але не абсолютна стереохімія, є відомими структури зображуються з поміченими зірочкою клиновидними зв'язками, без позначень (R) та/або (S), та пояснення є включеними до таблиці 2.

Вибрані сполуки та їх відповідні дані характеристик є представленими в таблиці 2 нижче.

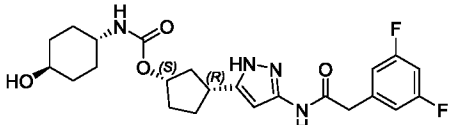
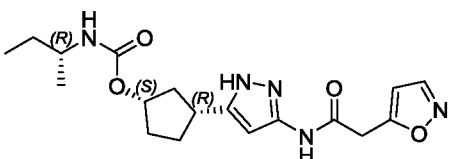
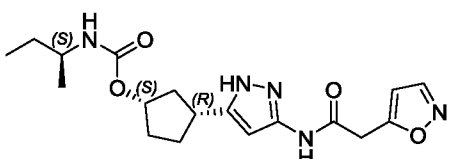
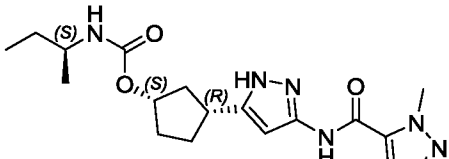
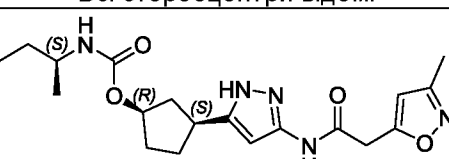
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
19 (A)	 (1S, 3R)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат Всі стереоцентри відомі	402,3	¹ H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=11,32-10,73 (м, 1H), 9,43 (ш с, 1H), 8,03 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,77 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,47 (ш с, 1H), 5,17 (ш т, J=5,8 Гц, 1H), 5,09 (ш с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 3,11-2,97 (м, 3H), 2,45-2,31 (м, 1H), 2,00 (ш д, J=4,8 Гц, 1H), 1,91-1,68 (м, 4H), 1,50-1,36 (м, 2H), 0,84 (ш т, J=7,3 Гц, 3H)
20 (A)	 (1S, 3R)-3-(3-((1,3-тіазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат Всі стереоцентри відомі	378,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,04 (ш т, J=5,3 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,03-4,95 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,11-2,98 (м, 1H), 2,91 (кв, J=6,4 Гц, 2H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,08-1,95 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,77-1,53 (м, 3H), 1,44-1,31 (м, 2H), 0,81(т, J=7,4 Гц, 3H)
21 (A)	 (1S, 3R)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат Всі стереоцентри відомі	402,3	¹ H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=9,93 (с, 1H), 8,21-8,12 (м, 1H), 8,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,62-6,49 (м, 1H), 5,21-5,14 (м, 1H), 4,90-4,82 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 3,20-3,01 (м, 3H), 2,46 (ддд, J=6,8, 8,7, 14,9 Гц, 1H), 2,15-2,06(м, 1H), 1,98-1,76 (м, 4H), 1,56-1,42 (м, 2H), 0,93-0,85 (м, 3H)
22 (A)	 (1S, 3R)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат Всі стереоцентри відомі	392,3	¹ H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=10,24 (ш с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,64-6,50 (м, 1H), 5,22-5,13 (м, 1H), 4,98-4,87 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,21-3,00 (м, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,57-2,43 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 1H), 1,99-1,77 (м, 4H), 1,57-1,41 (м, 2H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H)
23 (A)	 (1S, 3R)-3-(3-((2-метил-1H-бензімідазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат Всі стереоцентри відомі	425,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,34-11,82 (м, 2H), 10,46 (ш с, 1H), 7,62-7,27 (м, 2H), 7,20-6,92 (м, 2H), 6,41-6,13 (м, 1H), 5,16-4,78 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,11-2,96 (м, 1H), 2,90 (кв, J=6,5 Гц, 2H), 2,49-2,36 (м, 4H), 2,05-1,81 (м, 2H), 1,76-1,50 (м, 3H), 1,44-1,27 (м, 2H), 0,90-0,69 (м, 3H)
24 (A)	 (1S, 3R)-3-(3-((3ξ)-2,3-дигідро-1-	399,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,12 (ш с, 1H), 10,81 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,02 (ш т, J=5,6 Гц, 1H), 6,83 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,78 (дд,

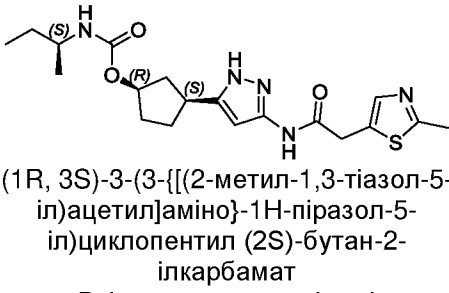
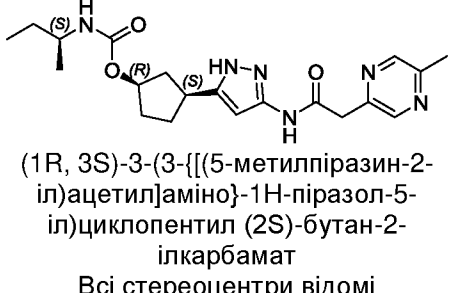
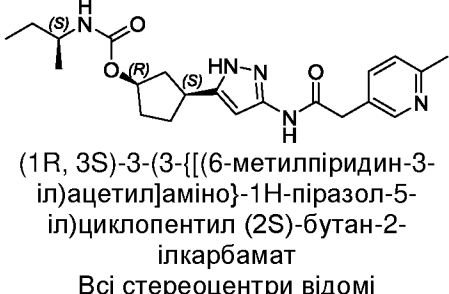
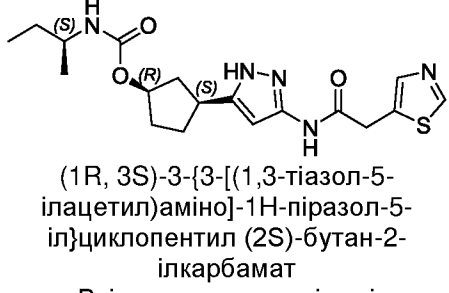
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	бензофуран-3-ілкарбоніл]аміно}-1H- піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютна конфігурація хірального центра в дигідробензофурані не визначалась		J=6,3, 8,8 Гц, 1H), 4,64 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=6,4, 9,2 Гц, 1H), 3,12-2,96 (м, 1H), 2,89 (кв, J=6,7 Гц, 2H), 2,47-2,37 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,93-1,79 (м, 1H), 1,77-1,62 (м, 2H), 1,60-1,48 (м, 1H), 1,44-1,27 (м, 2H), 0,79(т, J=7,4 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –42,0 (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка SS WHELK-O1 (250мм*50мм, 10мкм); Рухома фаза: 40 % IPA (0,1 % NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 6,5мл/хв. Темп. колонки 40 °C
25 (A)	 (1S, 3R)-3-(3-((3S)-2,3-дигідро-1- бензофуран-3-ілкарбоніл]аміно}-1H- піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютна конфігурація хірального центра в дигідробензофурані не визначалась	399,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,12 (ш с, 1H), 10,80 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,03 (ш т, J=5,4 Гц, 1H), 6,83 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,78 (дд, J=6,3, 8,8 Гц, 1H), 4,64 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=6,3, 9,3 Гц, 1H), 3,11-2,97 (м, 1H), 2,89 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 2,48-2,37 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 1H), 1,44-1,29 (м, 2H), 0,80 (т, J=7,4 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +39,3 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка SS WHELK-O1 (250мм*50мм, 10мкм); Рухома фаза: 40 % IPA (0,1 % NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 6,5мл/хв. Темп. колонки 40 °C
26 (A)	 (1S, 3R)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5- іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5- іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	392,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,95 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,65-3,48 (м, 1H), 3,16-2,93 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,47-2,37 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,55 (ш т, J=13,7 Гц, 1H), 1,02 (ш д, J=6,3 Гц, 6H)
27 (B)	 (1S, 3R)-3-(3-((3S)- дифлуорфеніл)ацетил]аміно}-1H- піразол-5-іл)циклопентил (цис-4- гідроксициклогексил)карбамат Всі стереоцентри відомі; циклогексильне кільце являє собою мезо- N, O-цис.	463,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (ш с, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 7,02 (ш д, J=6,3 Гц, 2H), 6,97 (ш д, J=7,3 Гц, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 4,96 (ш д, J=1,8 Гц, 1H), 4,31 (ш с, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,30-3,19 (м, 1H), 3,07- 2,96 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 1H), 1,98 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,74-1,63 (м, 2H), 1,61-1,48 (м, 5H), 1,41 (ш д, J=10,3 Гц, 4H)

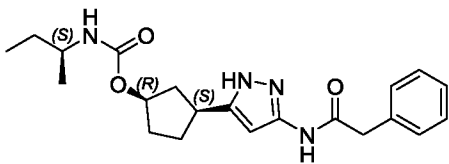
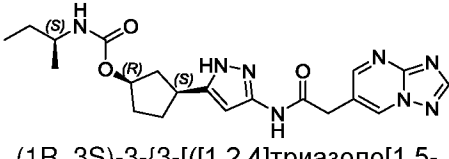
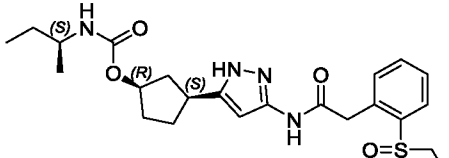
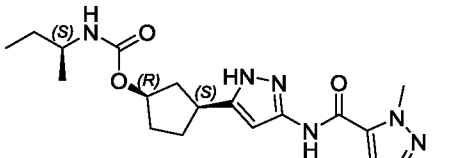
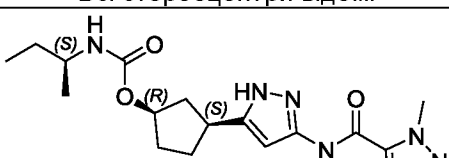
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
28 (B)	 (1S, 3R)-3-(3-((3S, 5S)-3-(4-гідроксициклогексил)карбамат)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (транс-4-гідроксициклогексил)карбамат Всі стереоцентри відомі; циклогексильне кільце являє собою мезо- N, O-транс.	463,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 7,06-6,98 (м, 2H), 6,92 (ш д, J=7,5 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,01-4,91 (м, 1H), 4,53 (д, J=4,3 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 1H), 1,86 (ddd, J=2,8, 6,7, 9,9 Гц, 1H), 1,81-1,61 (м, 7H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,20-1,07 (м, 4H)
29 (C)	 (1S, 3R)-3-(3-((1R, 2S)-3-(2-ізазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	376,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,13 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 8,49 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,88 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,39-3,36 (м, 1H), 3,12-2,94 (м, 1H), 2,49-2,40 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,79-1,50 (м, 3H), 1,46-1,27 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,80 (ш т, J=7,4 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +3,6 (с 0,11, MeOH)
30 (C)	 (1S, 3R)-3-(3-((1R, 2S)-3-(2-ізазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	376,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,13 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 8,49 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,88 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,12-2,98 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,94-1,79 (м, 1H), 1,77-1,51 (м, 3H), 1,41-1,29 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ -15,0 (с 0,11, MeOH)
31 (A)	 (1S, 3R)-3-(3-((1R, 2S)-3-(2-ізазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	376,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,33 (ш с, 1H), 11,15 (ш с, 1H), 8,46 (с, 1H), 6,91 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,00 (ш с, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,13-3,01 (м, 1H), 2,49-2,40 (м, 1H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,96-1,83 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,40-1,28 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,81 (т, J=7,3 Гц, 3H)
32 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1R, 2S)-3-(2-ізазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	390,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,12 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 6,89 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,30 (ш с, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,35-3,30 (м, 1H), 3,10-2,99 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,06-1,82 (м, 2H), 1,77-1,51 (м, 3H), 1,41-1,27 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,80 (т, J=7,4 Гц, 3H)

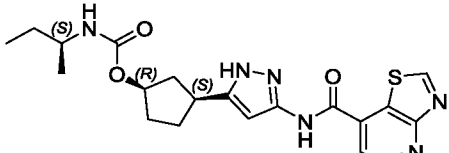
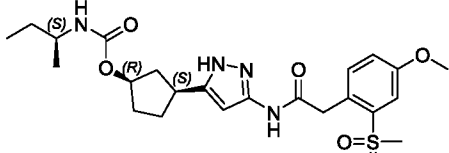
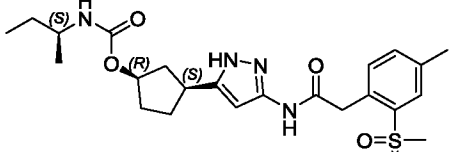
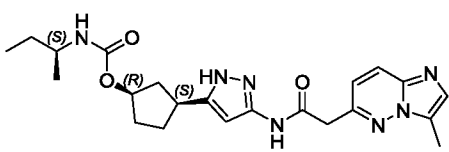
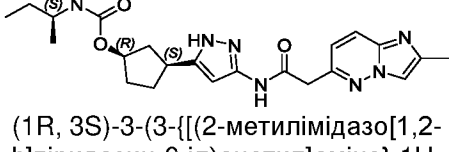
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
33 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	406,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,86 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,34 (ш с, 1H), 3,12-2,97 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 1H), 1,43-1,27 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,80 (т, J=7,4 Гц, 3H)
34 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((5-метилпіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	401,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (ш с, 1H), 10,60 (с, 1H), 8,47 (д, J=13,6 Гц, 2H), 6,88 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,11-2,97 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,45 (ш д, J=6,0 Гц, 1H), 2,07-1,80 (м, 2H), 1,78-1,49 (м, 3H), 1,40-1,26 (м, 2H), 0,99 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,78 (т, J=7,3 Гц, 3H)
35 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((6-метилпіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	400,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,06 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,34 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=2,3, 8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,86 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,10-2,93 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 4H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,75-1,61 (м, 2H), 1,60-1,50 (м, 1H), 1,32 (тд, J=7,1, 11,1 Гц, 2H), 0,99 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,78 (т, J=7,4 Гц, 3H)
36 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1,3-тіазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	392,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,63 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,88 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,30 (ш с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 4,05-3,79 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 1H), 3,12-2,98 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,07-1,81 (м, 2H), 1,77-1,52 (м, 3H), 1,42-1,26 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H)
37 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	416,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,08 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,98-6,81 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 3,35 (ш с, 1H), 3,10-2,96 (м, 1H), 2,49-2,40 (м, 1H), 2,04-1,81 (м, 2H), 1,78-1,52 (м, 3H), 1,42-1,25 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H)

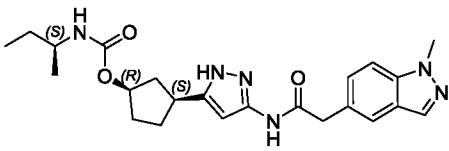
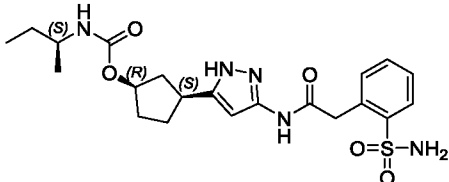
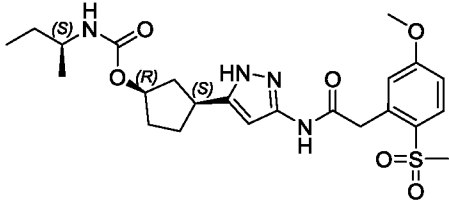
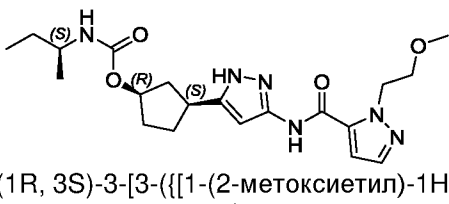
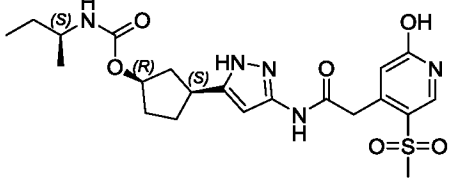
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
38 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(фенілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	385,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,06 (с, 1H), 10,51 (ш с, 1H), 7,34-7,27 (м, 4H), 7,27-7,20 (м, 1H), 6,87 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,36-3,30 (м, 1H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,45 (тд, J=7,2, 14,0 Гц, 1H), 2,05-1,80 (м, 2H), 1,77-1,50 (м, 3H), 1,40-1,26 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H)
39 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-6-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	427,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,66 (с, 1H), 9,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,71-8,56 (м, 1H), 6,94-6,72 (м, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,42 (ш д, J=4,8 Гц, 1H), 3,15-2,91 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,07-1,80 (м, 2H), 1,78-1,50 (м, 3H), 1,45-1,22 (м, 2H), 1,06-0,89 (м, 3H), 0,85-0,68 (м, 3H)
40 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(2-етилсульфоніл)феніл]ацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	477,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (ш с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,04-7,85 (м, 1H), 7,70 (д т, J=1,1, 7,5 Гц, 1H), 7,59-7,48 (м, 2H), 6,87 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,26 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,37-3,29 (м, 3H), 3,10-2,96 (м, 1H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,07-1,79 (м, 2H), 1,77-1,48 (м, 3H), 1,42-1,24 (м, 2H), 1,12 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,99 (ш д, J=6,5 Гц, 3H), 0,78 (т, J=7,4 Гц, 3H)
41 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[[3-метокси-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	405,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,24 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 6,89 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,42 (ш с, 1H), 5,00 (ш д, J=4,1 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,56-2,52 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,67-1,57 (м, 1H), 1,43-1,31 (м, 2H), 1,01 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H)
42 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[[1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	375,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=11,39 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 6,64 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,05 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 5,59 (ш с, 1H), 4,16 (ш с, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,61-2,54 (м, 1H), 2,32-2,18 (м, 1H), 1,72-1,68 (м, 1H), 1,27-1,14 (м, 1H), 1,12-1,00 (м, 1H), 0,97-0,84 (м, 2H), 0,82-0,72 (м, 1H), 0,58-0,44 (м, 2H), 0,16 (д, J=6,6 Гц, 3H), -0,04 (т, J=7,4 Гц, 3H)

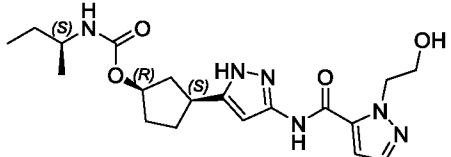
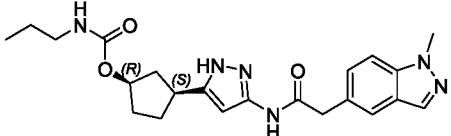
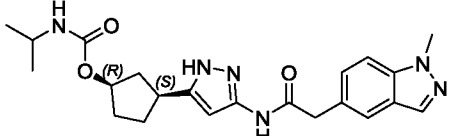
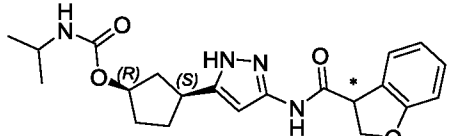
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
43 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(1,3]тіазоло[4,5-b]піридин-7-ілкарбоніл)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	429,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,40 (с, 1H), 11,49 (ш с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,93 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,92 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,56 (ш с, 1H), 5,03 (ш с, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,20-3,08 (м, 1H), 2,48 (ш с, 1H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,77 (ш д, J=9,8 Гц, 2H), 1,66 (ш т, J=14,1 Гц, 1H), 1,44-1,30 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H)
44 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(4-метокси-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	493,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,06 (ш с, 1H), 10,53 (ш с, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,25 (дд, J=2,6, 8,4 Гц, 1H), 6,86 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,25 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,37 (ш с, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,38-1,26 (м, 2H), 0,98 (ш д, J=6,5 Гц, 3H), 0,77 (ш т, J=7,3 Гц, 3H)
45 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(4-метил-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	477,1	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,49 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,88 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,31-3,23 (м, 4H), 3,11-2,96 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,99 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,76-1,63 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 1H), 1,33 (ш дд, J=6,9, 11,2 Гц, 2H), 0,99 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,78 (т, J=7,3 Гц, 3H)
46 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(3-метилімідазо[1,2-b]піридазин-6-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	440,4	¹ H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=10,72 (ш с, 1H), 10,11 (ш с, 1H), 7,84 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,56 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,62 (ш с, 1H), 5,17 (ш с, 1H), 4,66 (ш д, J=7,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,65-3,53 (м, 1H), 3,19 (квін, J=8,2 Гц, 1H), 2,56-2,43 (м, 4H), 2,18-2,06 (м, 1H), 1,98-1,84 (м, 4H), 1,47-1,34 (м, 2H), 1,15-1,01 (м, 3H), 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3H)
47 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(2-метилімідазо[1,2-b]піридазин-6-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	440,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,69 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,93 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,87 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,38 (ш с, 1H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,06-1,80 (м, 2H), 1,78-1,49 (м, 3H), 1,42-1,24 (м, 2H), 0,99 (ш д, J=6,5 Гц, 3H), 0,78 (ш т, J=7,3 Гц, 3H)

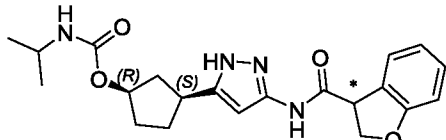
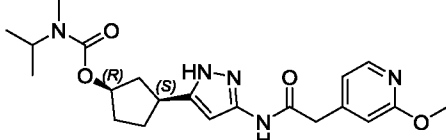
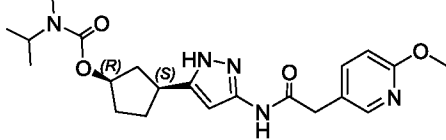
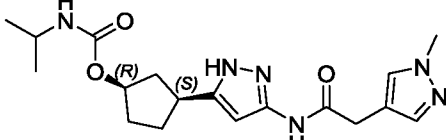
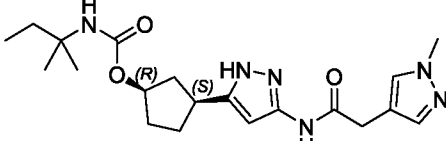
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
48 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-індазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	439,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,05 (ш с, 1H), 10,51 (ш с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,56 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 6,86 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,30 (ш с, 1H), 3,11-2,92 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,85(ш д, J=5,8 Гц, 1H), 1,76-1,61 (м, 2H), 1,54 (ш с, 1H), 1,43-1,15 (м, 2H), 0,98 (ш д, J=6,5 Гц, 3H), 0,77 (ш т, J=7,2 Гц, 3H)
49 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-сульфамойлфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	463,8	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,25-11,99 (м, 1H), 10,67-10,42 (м, 1H), 7,91 (ш д, J=6,6 Гц, 1H), 7,56 (ш д, J=6,0 Гц, 1H), 7,46 (ш с, 4H), 6,88 (ш д, J=6,1 Гц, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,12 (ш с, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 3,03 (ш с, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 1,98 (ш с, 1H), 1,87 (ш с, 1H), 1,69 (ш с, 2H), 1,56 (ш с, 1H), 1,34 (ш с, 2H), 0,99 (ш с, 3H), 0,79 (ш с, 3H)
50 (A)	 (1R, 3S)-3-[3-((5-метокси-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	492,9	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17-6,99 (м, 2H), 6,87 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,39 (ш с, 1H), 3,22 (с, 2H), 3,27-3,15 (м, 1H), 3,08-2,99 (м, 1H), 2,44 (ш д, J=6,5 Гц, 1H), 2,08-1,79 (м, 2H), 1,78-1,47 (м, 3H), 1,42-1,24 (м, 2H), 0,99 (ш д, J=6,5 Гц, 3H), 0,82-0,73 (м, 1H), 0,78 (ш т, J=7,4 Гц, 2H)
51 (A)	 (1R, 3S)-3-[3-((1-(2-метоксиетил)-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	419,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,24 (ш с, 1H), 10,74 (ш с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,12 (ш с, 1H), 6,90 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,42 (ш с, 1H), 5,00 (ш с, 1H), 4,69 (ш т, J=5,6 Гц, 2H), 3,66 (ш т, J=5,6 Гц, 2H), 3,46 (ш с, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,12-3,00 (м, 1H), 2,46-2,36 (м, 1H), 2,03 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 1H), 1,44-1,22 (м, 2H), 1,00 (ш д, J=6,5 Гц, 3H), 0,80 (т, J=7,3 Гц, 3H)
52 (A)	 (1R, 3S)-3-[3-((2-гідрокси-5-(метилсульфоніл)піридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	479,9	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,52-11,80 (м, 2H), 10,60 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,89 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,39 (ш с, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,87 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 1,78-1,64 (м, 1H)

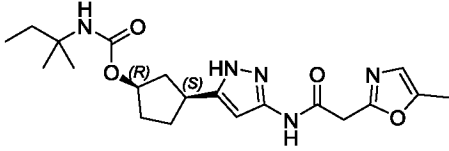
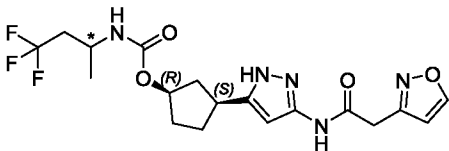
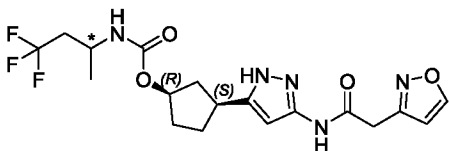
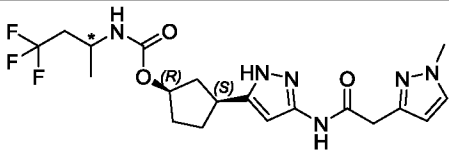
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5- іл]циклопентил (2S)-бутан-2- ілкарбамат Всі стереоцентри відомі		2H), 1,63-1,50 (м, 1H), 1,34 (ш дд, J=6,9, 11,4 Гц, 2H), 1,00 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H)
53 (A)	 (1R, 3S)-3-[3-({[1-(2-гідроксиетил)-1H- піразол-5-іл]карбоніл}аміно)-1H- піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан- 2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	405,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,25 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,92 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,01 (ш с, 1H), 4,87 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,58 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,70 (кв, J=5,9 Гц, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,50-2,44 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,41-1,30 (м, 2H), 1,01 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H)
54 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-({[1-(1-метил-1H-індазол- 5-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл) циклопентил пропілкарбамат Всі стереоцентри відомі	425,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,05 (ш с, 1H), 10,51 (ш с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,03 (ш с, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,66 (с, 2H), 3,09-2,95 (м, 1H), 2,88 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 2,44- 2,35 (м, 1H), 1,97 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 1,91-1,78 (м, 1H), 1,74-1,61 (м, 2H), 1,54 (ш с, 1H), 1,42-1,29 (м, 2H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H)
55 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-({[1-(1-метил-1H-індазол- 5-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл) циклопентил пропан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	425,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,13 (ш с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=1,4, 8,7 Гц, 1H), 6,93 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,06-3,99 (м, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,61-3,54 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 1H), 2,44 (тд, J=7,2, 13,9 Гц, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 1H), 1,08-0,96 (м, 6H)
56 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-({[(3ξ)-2,3-дигідро-1- бензофуран-3-ілкарбоніл]аміно}-1H- піразол-5-іл)циклопентил пропан-2- ілкарбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютна конфігурація хірального центра в дигідробензофурані не визначалась	399,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,12 (ш с, 1H), 10,81 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,93 (ш д, J=7,5 Гц, 1H), 6,87-6,74 (м, 2H), 6,29 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,79 (дд, J=6,1, 8,7 Гц, 1H), 4,65 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=6,1, 9,4 Гц, 1H), 3,56 (ш дд, J=6,8, 13,3 Гц, 1H), 3,04 (ш д, J=7,5 Гц, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,07-1,79 (м, 2H), 1,77-1,49 (м, 3H), 1,02 (ш д, J=5,8 Гц, 6H) [α] _D ²⁵ -50 (с 0,12, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп.

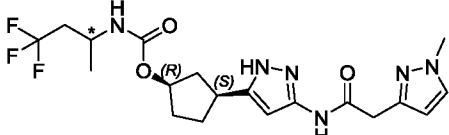
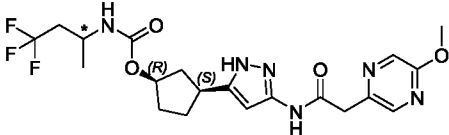
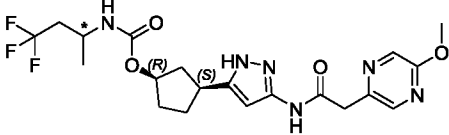
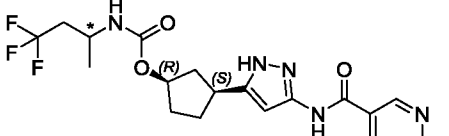
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC колонки 35 °C
57 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((3ξ)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-ілкарбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютна конфігурація хірального центра в дигідробензофурані не визначалась	399,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,12 (ш с, 1H), 10,81 (с, 1H), 7,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,93 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,87-6,74 (м, 2H), 6,29 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,79 (дд, J=6,0, 8,8 Гц, 1H), 4,65 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=6,4, 9,4 Гц, 1H), 3,65-3,47 (м, 1H), 3,04 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 2,44 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 2,08-1,80 (м, 2H), 1,79-1,47 (м, 3H), 1,11-0,88 (м, 6H) [α] _D ²⁵ +47 (с 0,4, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
58 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метил(пропан-2-іл)карбамат Всі стереоцентри відомі	416,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (ш с, 1H), 10,56 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=1,3, 5,3 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 5,01 (ш с, 1H), 4,37-4,01 (м, 1H), 3,89-3,79 (м, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,16-2,98 (м, 1H), 2,61 (ш с, 3H), 2,46-2,26 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,79-1,60 (м, 3H), 0,99 (ш д, J=6,5 Гц, 6H)
59 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метил(пропан-2-іл)карбамат Всі стереоцентри відомі	416,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,07 (ш с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 5,01 (ш с, 1H), 4,31-4,00 (м, 1H), 3,85-3,77 (м, 3H), 3,53 (с, 2H), 3,08 (квін, J=7,9 Гц, 1H), 2,61 (ш с, 3H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,79-1,61 (м, 3H), 0,99 (ш д, J=6,6 Гц, 6H)
60 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат Всі стереоцентри відомі	375,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,04 (ш с, 1H), 10,35 (ш с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,95 (ш д, J=7,6 Гц, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,57 (ш дд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 3,39 (с, 2H), 3,11-2,97 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,09-1,79 (м, 2H), 1,78-1,50 (м, 3H), 1,02 (ш д, J=6,5 Гц, 6H)
61 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-	[M+Na] ⁺ 424,8	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,03 (ш с, 1H), 10,34 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,62 (ш с, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 4,95 (ш с, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,38 (ш с, 2H), 3,10-2,91 (м, 1H), 2,47-2,37 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 2H),

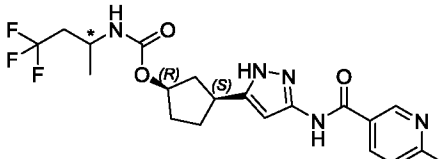
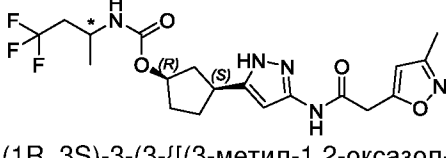
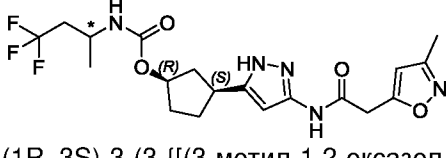
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	іл)циклопентил (2-метилбутан-2-іл)карбамат Всі стереоцентри відомі		1,56 (ш д, J=7,5 Гц, 3H), 1,13 (с, 6H), 0,74 (т, J=7,4 Гц, 3H)
62 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2-метилбутан-2-іл)карбамат Всі стереоцентри відомі	404,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (ш с, 1H), 10,62 (с, 1H), 6,74 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,62 (ш с, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,95 (ш с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,03(квін, J=8,6 Гц, 1H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,25 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,56 (кв, J=7,2 Гц, 3H), 1,13(с, 6H), 0,73 (т, J=7,5 Гц, 3H)
63 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	430,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,12 (с, 1H), 10,65 (ш с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,19 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 4,99 (ш д, J=2,5 Гц, 1H), 3,89-3,78 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,09-2,97 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 1H), 1,10 (ш д, J=6,5 Гц, 3H) [α] _D ²⁰ –2,85 (с 0,117, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Xtimate C18 150*25мм*5мкм; Рухома фаза: з 22-52 % CH ₃ CN у воді (0,05 % амонію гідроксиду об./об.); Швидкість потоку: 25мл/хв.
64 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	430,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 8,83 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,20 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,04-4,95 (м, 1H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,46-2,32 (м, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,77-1,64 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 1H), 1,11 (ш д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +8,12 (с 0,197, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Xtimate C18 150*25мм*5мкм; Рухома фаза: з 22-52 % CH ₃ CN у воді (0,05 % амонію гідроксид об./об.); Швидкість потоку: 25мл/хв.
65 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в	443,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,04 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,19 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 6,10 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,99 (ш д, J=2,0 Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,48-2,30 (м, 3H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,5 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –3,56 (с 0,15, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3

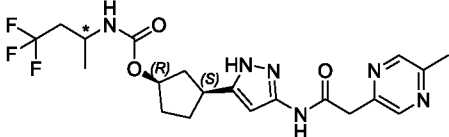
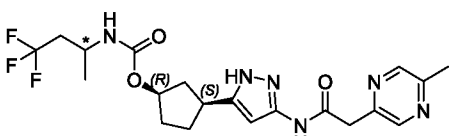
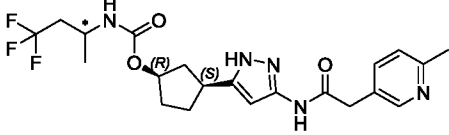
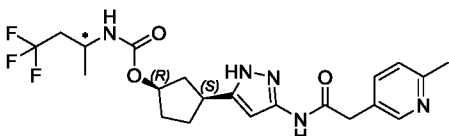
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали		150×4,6ммх3 мкм; Рухомі фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.
66 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	443,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,04 (ш дд, J=5,9, 9,4 Гц, 1H), 10,36 (ш с, 1H), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 6,31-6,22 (м, 1H), 6,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,47-2,29 (м, 3H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,77-1,62 (м, 2H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,5 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +2,73 (с 0,22, MeOH); Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6ммх3 мкм; Рухомі фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.
67 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-[(5-метоксипіразин-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	471,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,07 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,23 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,17 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,02-4,95 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,47-2,29 (м, 3H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,73-1,62 (м, 2H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,12-1,07 (м, 3H) [α] _D ²⁵ -1,67 (с 0,12, MeOH); Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6ммх3 мкм; Рухомі фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.
68 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-[(5-метоксипіразин-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	471,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,07 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,22 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,19 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,05-4,94 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,02 (д т, J=1,3, 8,3 Гц, 1H), 2,47-2,30 (м, 3H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,73-1,62 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 1H), 1,14-1,07 (м, 3H) [α] _D ²⁵ +6,67 (с 0,11, MeOH); Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6мм х3 мкм; Рухомі фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.
69 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-[(6-метилпіридин-3-іл)карбоніл]аміно)-1H-піразол-5-	440,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,23 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 8,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=2,3, 8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (ш д, J=8,3Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,02 (ш д, J=5,5 Гц, 1H), 3,90-3,77 (м, 1H), 3,14-3,01 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,43-2,31 (м, 2H), 2,08-

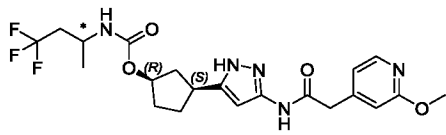
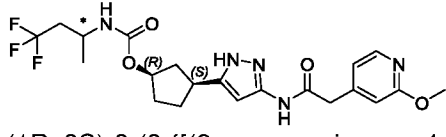
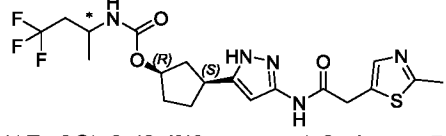
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4- трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали		¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC 1,99 (м, 1H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,78- 1,69 (м, 2H), 1,67-1,57 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,5 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –2 (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка ChiralPak AD-3 150×4,6 мм х3 мкм; Градієнтом: 40 % IPA (0,1 % Етаноламін) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв. Темп. колони 40 °C
70 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-[[6-метилпіридин-3- іл)карбоніл]аміно]-1H-піразол-5- іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4- трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	440,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,23 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 8,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=2,3, 8,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23 (ш д, J=8,5Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,02 (ш д, J=5,0 Гц, 1H), 3,83 (тд, J=7,0, 14,2 Гц, 1H), 3,15-3,01 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,47 (ш с, 1H), 2,45-2,29 (м, 2H), 2,04 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 1,96- 1,85 (м, 1H), 1,80-1,67 (м, 2H), 1,66- 1,55 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,5 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +8 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка ChiralPak AD-3 150×4,6 мм х3 мкм; Градієнтом: 40 % IPA (0,1 % Етаноламін) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв. Темп. колони 40 °C
71 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол- 5-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5- іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4- трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	444,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,14 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,06-4,93 (м, 1H), 3,94-3,69 (м, 3H), 3,14-2,93 (м, 1H), 2,48-2,29 (м, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,07-1,80 (м, 2H), 1,77- 1,52 (м, 3H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –1,0 (с 0,2, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка SS WHELK-O1 (250мм*50мм, 10мкм); Рухома фаза: 35 % IPA (0,1 % NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 7мл/хв. Темп. колони 40 °C
72 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол- 5-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5- іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4- трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	444,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,13 (ш с, 1H), 10,64 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,07-4,90 (м, 1H), 3,89-3,77 (м, 3H), 3,13-2,98 (м, 1H), 2,48-2,26 (м, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,06-1,83 (м, 2H), 1,79-1,51 (м, 3H), 1,12 (д, J=6,5 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +1,0 (с 0,2, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка SS WHELK-O1 (250мм*50мм, 10мкм); Рухома фаза: 35 % IPA (0,1 % NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 7мл/хв. Темп. колони 40 °C

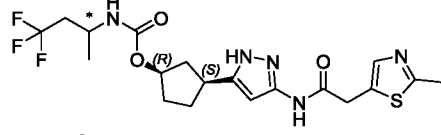
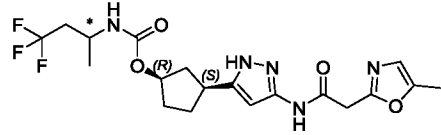
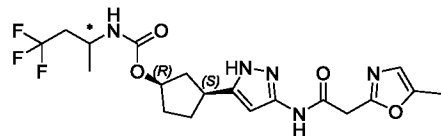
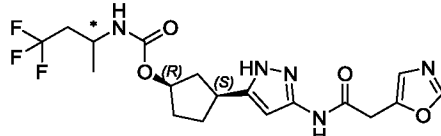
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
73 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[5-метилпіразин-2-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хірального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	455,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ =12,09 (ш с, 1H), 10,64-10,53 (м, 1H), 8,50-8,42 (м, 2H), 7,18 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 3H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,44-2,26 (м, 3H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,72-1,62 (м, 2H), 1,57 (д т, J=5,0, 9,0 Гц, 1H), 1,09 (д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ -1,82° (с 0,11, MeOH) Пік 1 з 2; Колонка Chiralpak AD-3 50×3ммх3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2мл/хв. Темп. колонки 40 °C
74 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[5-метилпіразин-2-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хірального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	455,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ =12,09 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 8,46 (д, J=13,6 Гц, 2H), 7,20 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 3H), 3,02 (квін, J=8,4 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,45-2,25 (м, 3H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +6,67 (с 0,12, MeOH) Пік 2 з 2; Колонка Chiralpak AD-3 50×3ммх3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2мл/хв. Темп. колонки 40 °C
75 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[6-метилпіридин-3-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хірального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	454,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,17-11,90 (м, 1H), 10,62-10,49 (м, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=2,1, 7,9 Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 3,87-3,76 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,46-2,28 (м, 6H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,76-1,61 (м, 2H), 1,55 (д т, J=4,8, 9,3 Гц, 1H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +4,44 (с 0,120, MeOH) Пік 1 з 2; Колонка SS WHELK-O1 (250мм*50мм, 10мкм); Рухома фаза: 35 % EtOH (0,1 % NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 7мл/хв.; Темп. колонки 40 °C
76 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[6-метилпіридин-3-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хірального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	454,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,25-11,76 (м, 1H), 10,73-10,48 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,18 (ш д, J=8,0 Гц, 2H), 6,29-6,21 (м, 1H), 5,05-4,91 (м, 1H), 3,88-3,75 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,08-2,94 (м, 1H), 2,45-2,25 (м, 6H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,76-1,61 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 1H), 1,15-1,06 (м, 1H)

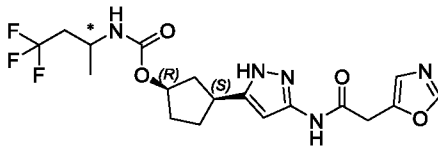
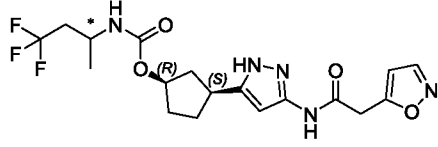
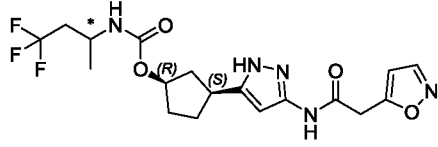
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали		(м, 3H) [α] _D ²⁵ +5,56 (с 0,108, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка SS WHELK-O1 (250мм*50мм, 10мкм); Рухома фаза: 35 % EtOH (0,1 % NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 7мл/хв.; Темп. колонки 40 °C
77 (В)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	470,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (ш с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,08 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,17 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=1,3, 5,3 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,07-4,92 (м, 1H), 3,90-3,76 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 3,11-2,97 (м, 1H), 2,48-2,27 (м, 3H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,75-1,52 (м, 3H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +2,98 (с 0,134, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка SS WHELK-O1 (250мм*50мм, 10мкм); Рухома фаза: 35 % IPA (0,1 % NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 6,5мл/хв.; Темп. колонки 40 °C
78 (В)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	470,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (ш с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,08 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,19 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,00 (ш с, 1H), 3,91-3,75 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 3,12-2,97 (м, 1H), 2,49-2,27 (м, 3H), 2,07-1,80 (м, 2H), 1,77-1,62 (м, 2H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +8,0 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка SS WHELK-O1 (250мм*50мм, 10мкм); Рухома фаза: 35 % IPA (0,1 % NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 6,5мл/хв.; Темп. колонки 40 °C
79 (В)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	460,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (ш с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,18 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,86-3,73 (м, 3H), 3,10-2,95 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,47-2,28 (м, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3H) ¹⁹ F ЯМР (376МГц, ДМСО-d ₆) δ=-62,57 (ш с, 3F); [α] _D ²⁵ +3 (с 0,2, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка SS WHELK-O1 (250мм*50мм, 10мкм); Рухома фаза: 35 % EtOH (0,1 % NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 7мл/хв.; Темп. колонки 40 C

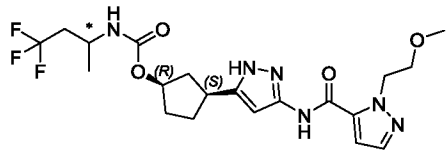
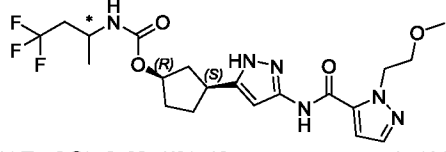
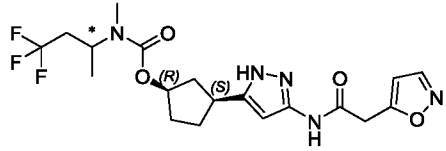
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
80 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хірального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	460,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (ш с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,87-3,79 (м, 3H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,47-2,28 (м, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H) ¹⁹ F ЯМР (376МГц, ДМСО-d ₆) δ=-62,55 (ш с, 3F); [α] _D ²⁵ +12 (с 0,2, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка SS WHELK-O1 (250мм*50мм, 10мкм); Рухома фаза: 35 % EtOH (0,1 % NH ₃ .H ₂ O) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 7мл/хв.; Темп. колонки 40 °C
81 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хірального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	444,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,12 (с, 1H), 10,62 (ш с, 1H), 7,18 (ш д, J=8,6 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,99 (ш д, J=2,0 Гц, 1H), 3,83 (ш д, J=6,2 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,46-2,32 (м, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,74-1,54 (м, 3H), 1,10 (ш д, J=6,6 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ -1,91 (с 0,115, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
82 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хірального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	444,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (с, 1H), 10,62 (ш с, 1H), 7,20 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 5,05-4,94 (м, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,47-2,31 (м, 3H), 2,25 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,7 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +1,74 (с 0,115, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
83 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1,3-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хірального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	430,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,17 (ш д, J=8,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,05-4,94 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,09-3,00 (м, 1H), 2,46-2,34 (м, 3H), 2,00 (ш д, J=9,3 Гц, 1H), 1,88 (д т, J=2,9, 6,5 Гц, 1H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,62-1,53 (м, 1H)

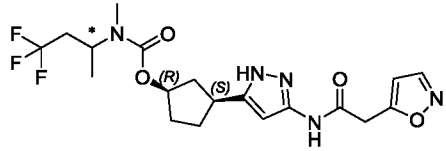
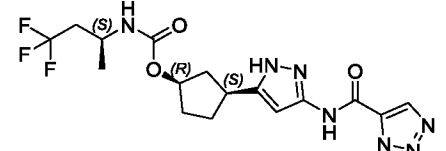
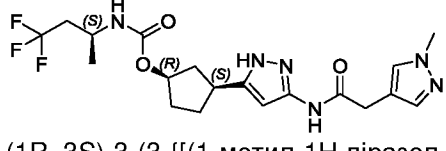
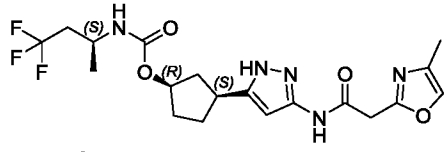
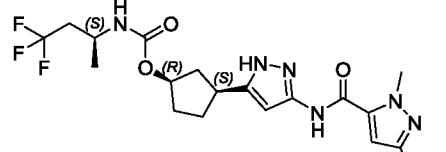
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали		(м, 1H), 1,11 (д, J=6,7 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –1,82 (с 0,11, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6ммх3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
84 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(1,3-оксазол-5- ілацетил)аміно]-1H-піразол-5- іл}циклопентил [(2S)-4,4,4- трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	430,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (ш с, 1H), 10,56 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,18 (ш д, J=8,8 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 5,00 (ш д, J=2,0 Гц, 1H), 3,87-3,79 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,03 (ш т, J=8,7 Гц, 1H), 2,47-2,34 (м, 3H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,89 (ddd, J=2,9, 6,6, 9,7 Гц, 1H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 1H), 1,12 (ш д, J=6,6 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +8,60 (с 0,31, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6ммх3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
85 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-5- ілацетил)аміно]-1H-піразол-5- іл}циклопентил [(2S)-4,4,4- трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	430,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,14 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 8,49 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,00 (ш с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,82 (тд, J=7,1, 13,7 Гц, 1H), 3,10-2,98 (м, 1H), 2,48-2,28 (м, 3H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,77-1,52 (м, 3H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –4 (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2; Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
86 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-5- ілацетил)аміно]-1H-піразол-5- іл}циклопентил [(2S)-4,4,4- трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	430,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,14 (с, 1H), 10,67 (с, 1H), 8,49 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,21 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,00 (ш с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,47-2,27 (м, 3H), 2,00 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,60-1,48 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,5 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +12 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2; Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C

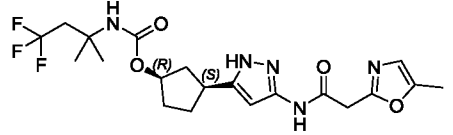
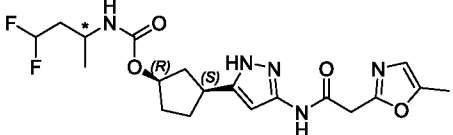
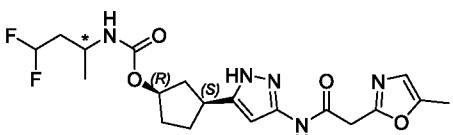
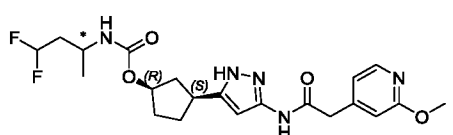
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
87 (A)	 (1R, 3S)-3-[3-({[1-(2-метоксиетил)-1H-піразол-5-іл]карбоніл}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	473,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ =12,26 (д, J=1,5 Гц, 1H), 10,75 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,22 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,06-4,97 (м, 1H), 4,69 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,84 (quind, J=6,7, 13,7 Гц, 1H), 3,66 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,47-2,30 (м, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,63 (дд, J=4,5, 9,3, 13,8 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –7,27 (с 0,11, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка ChiralPak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,1 % Етаноламін) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв. Темп. колонки 40 °C
88 (A)	 (1R, 3S)-3-[3-({[1-(2-метоксиетил)-1H-піразол-5-іл]карбоніл}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	473,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ =12,26 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 7,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,23 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,01 (ш д, J=4,5 Гц, 1H), 4,69 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,83 (тд, J=7,1, 13,6 Гц, 1H), 3,66 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,14-3,00 (м, 1H), 2,49-2,25 (м, 3H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,98-1,83 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,5 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +7,22 (с 0,12, MeOH); Пік 2 з 2: Колонка ChiralPak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,1 % Етаноламін) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв. Темп. колонки 40 °C
89 (A)	 (1R, 3S)-3-[3-[(1,2-оксазол-5-іл)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил метил[(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	444,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,13 (ш с, 1H), 10,65 (с, 1H), 8,48 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,00 (ш с, 1H), 4,52-4,31 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,13-3,01 (м, 1H), 2,68-2,56 (м, 4H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,01 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 1,88 (ш д, J=5,8 Гц, 1H), 1,79-1,62 (м, 3H), 1,10 (д, J=7,0Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –10 (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C

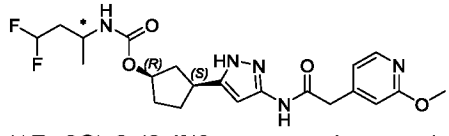
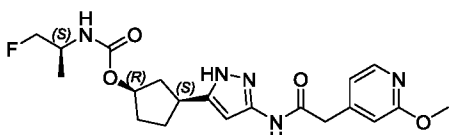
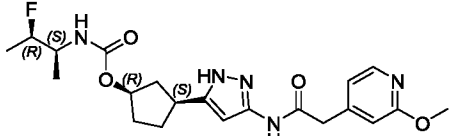
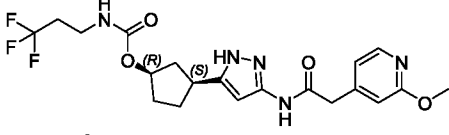
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
90 (A)	 (1R, 3S)-3-{3-[(1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил метил[(2 ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	444,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,13 (ш с, 1H), 10,65 (с, 1H), 8,48 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,04 (ш д, J=9,8 Гц, 1H), 4,42 (ш с, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,08 (ш т, J=7,9 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,38-2,24 (м, 1H), 2,01 (ш д, J=7,5 Гц, 1H), 1,86 (ш д, J=4,8 Гц, 1H), 1,78-1,57 (м, 3H), 1,10 (ш дд, J=6,9, 15,2 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –4 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
91 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат Всі стереоцентри відомі	430,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,31 (ш с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,44 (ш с, 1H), 5,02 (ш с, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,92-3,75 (м, 1H), 3,15-3,00 (м, 1H), 2,47-2,24 (м, 3H), 2,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 1,89 (д, J=5,4 Гц, 1H), 1,73 (т, J=8,1 Гц, 2H), 1,60 (ш с, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 3H) ¹⁹ F ЯМР (376МГц, ДМСО-d ₆) δ=-62,58 (с, 3F)
92 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат Всі стереоцентри відомі	443,4	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) d 7,54 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,35 (ш с, 1H), 5,09 (ш с, 1H), 3,89-4,02 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 3,07-3,22 (м, 1H), 2,45-2,54 (м, 1H), 2,17-2,44 (м, 2H), 2,10 (д, J=6,97 Гц, 1H), 1,72-2,01 (м, 4H), 1,21 (д, J=6,60 Гц, 3H) [α] _D ²² +10,0 (с 0,3, MeOH)
93 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-[(4-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат Всі стереоцентри відомі	444,1	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,12 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,21 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,08-2,99 (м, 1H), 2,47-2,34 (м, 3H), 2,05 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,00 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 1,88 (ш с, 1H), 1,69 (ш дд, J=10,8, 15,6 Гц, 2H), 1,55 (ш с, 1H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +12,41 (с 0,145, MeOH);
94 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-[(3-метокси-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат	459,3	¹ H ЯМР (500МГц, ДМСО-d ₆) δ =12,25 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 7,22 (ш д, J=8,4 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,01 (ш с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,83 (тд, J=6,9, 13,9 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,12-3,03 (м, 1H), 2,54-2,51 (м, 1H), 2,44-2,29 (м, 2H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 2H),

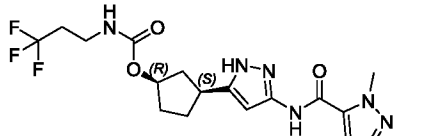
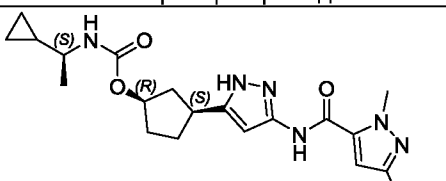
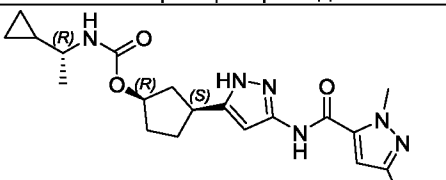
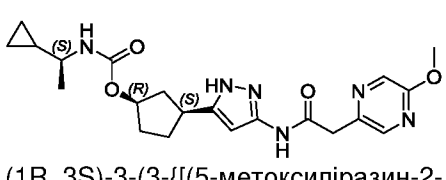
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4,4- трифлуорбутан-2-іл]карбамат Всі стереоцентри відомі		1,64-1,54 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 3H)
95 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[(5-метил-1,3-оксазол- 2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5- іл)циклопентил (4,4,4-трифлуор-2- метилбутан-2-іл)карбамат Всі стереоцентри відомі	458,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 7,12 (ш с, 1H), 6,74 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,11-2,95 (м, 1H), 2,79-2,61 (м, 2H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,55 (ш с, 1H), 1,27 (с, 6H)
96 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[(5-метил-1,3-оксазол- 2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5- іл)циклопентил [(2S)-4,4- дифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4-дифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	426,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,12 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 6,18-5,84 (м, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,73-3,60 (м, 1H), 3,10-2,98 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,06-1,82 (м, 4H), 1,78-1,51 (м, 3H), 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –4 (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 50×3ммх3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2мл/хв. Темп. колонки 40 °C
97 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[(5-метил-1,3-оксазол- 2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5- іл)циклопентил [(2S)-4,4- дифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер, абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4-дифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	426,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,13 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,29 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,18-5,83 (м, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,72-3,59 (м, 1H), 3,11-2,97 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,3 Гц, 3H), 2,06-1,81 (м, 4H), 1,78-1,52 (м, 3H), 1,08 (ш д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +18 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 50×3ммх3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2мл/хв. Темп. колонки 40 °C
98 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[(2-метоксипіридин-4- іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5- іл)циклопентил [(2S)-4,4- дифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4-дифлуорбутан-2-іл]карбаматі не	452,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,11 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=1,1, 5,1 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 6,18-5,83 (м, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,04-1,80 (м, 4H), 1,77-1,49 (м, 3H), 1,07 (ш д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –4° (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома

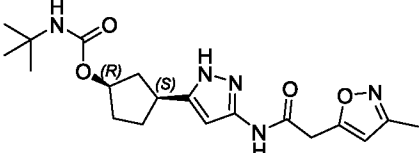
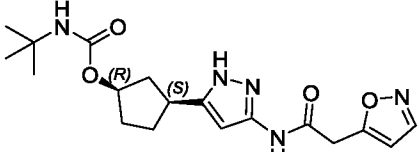
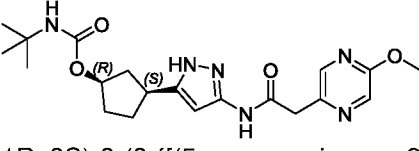
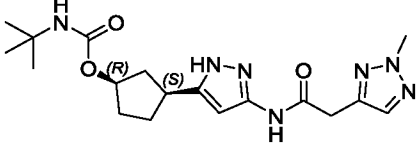
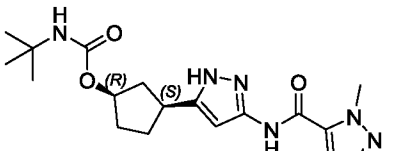
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	визначали		фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
99 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4-дифлуорбутан-2-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 4,4-дифлуорбутан-2-іл]карбаматі не визначали	452,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,12 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=1,1, 5,1 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,17-5,84 (м, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,67 (тд, J=6,8, 13,4 Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,05-1,80 (м, 4H), 1,76-1,51 (м, 3H), 1,07 (ш д, J=6,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ +18 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
100 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-1-флуорпропан-2-іл]карбамат Всі стереоцентри відомі	420,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (ш с, 1H), 10,57 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,15 (ш д, J=7,9 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=1,3, 5,3 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 4,30 (ш д, J=5,5 Гц, 1H), 4,18 (ш д, J=5,5 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,80-3,67 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,62-1,52 (м, 1H), 1,02 (ш д, J=6,7 Гц, 3H)
101 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S, 3R)-3-флуорбутан-2-іл]карбамат Всі стереоцентри відомі	434,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,08 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,17 (ш д, J=8,6 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=1,2, 5,2 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,28 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,99 (ш д, J=1,8 Гц, 1H), 4,66-4,30 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,66-3,48 (м, 3H), 3,16-2,93 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,08-1,81 (м, 2H), 1,78-1,48 (м, 3H), 1,31-1,09 (м, 3H), 1,04 (ш д, J=6,6 Гц, 3H)
102 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат Всі стереоцентри відомі	456,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,28 (т, J=5,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,23-3,15 (м, 2H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,47-2,34 (м, 3H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,75-1,63 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 1H)

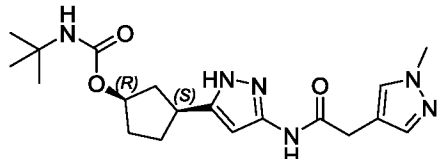
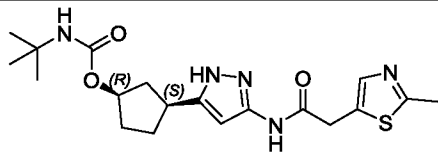
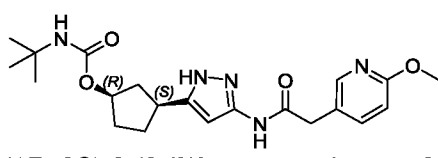
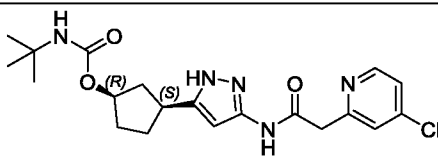
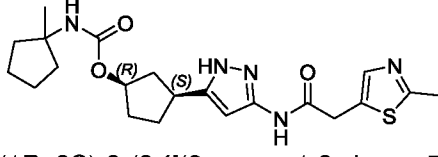
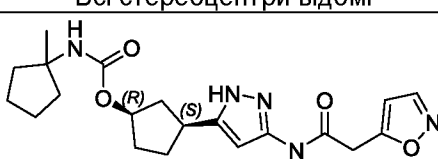
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
103 (B)	 (1R, 3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат Всі стереоцентри відомі	459,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,25 (д, J=1,3 Гц, 1H), 10,74 (с, 1H), 7,31 (ш т, J=5,5 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,15-4,92 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 3,25-3,17 (м, 2H), 3,15-3,03 (м, 1H), 2,49-2,32 (м, 3H), 2,13-1,84 (м, 2H), 1,82-1,57 (м, 3H)
104 (B)	 (1R, 3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(1S)-1-циклопропілетил]карбамат Всі стереоцентри відомі	431,4	¹ H ЯМР (500МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,23 (с, 1H), 10,73 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,02 (ш д, J=8,1 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,99 (ш с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,13-3,02 (м, 1H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,52 (ш д, J=1,7 Гц, 1H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,73 (ш д, J=7,6 Гц, 2H), 1,61 (ш с, 1H), 1,08 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,81 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 0,40-0,28 (м, 2H), 0,24 (ш дд, J=4,2, 8,8 Гц, 1H), 0,09 (qd, J=4,8, 9,3 Гц, 1H)
105 (B)	 (1R, 3S)-3-[3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(1R)-1-циклопропілетил]карбамат Всі стереоцентри відомі	431,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,23 (с, 1H), 10,85-10,66 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,02 (ш д, J=8,1 Гц, 1H), 6,42 (ш с, 1H), 5,00 (ш с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,14-2,88 (м, 2H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,02 (тд, J=7,3, 15,1 Гц, 1H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,82-1,69 (м, 2H), 1,61 (ш с, 1H), 1,12-1,03 (м, 3H), 0,89-0,72 (м, 1H), 0,42-0,19 (м, 3H), 0,14-0,00 (м, 1H)
106 (B)	 (1R, 3S)-3-[3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(1S)-1-циклопропілетил]карбамат Всі стереоцентри відомі	429,3	¹ H ЯМР (500МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,07 (ш с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,00 (ш д, J=8,4 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,96 (ш с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,08-2,92 (м, 2H), 2,47-2,39 (м, 1H), 1,98 (ш д, J=8,7 Гц, 1H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,55 (ш с, 1H), 1,07 (ш д, J=6,4 Гц, 3H), 0,77 (ш с, 1H), 0,34 (ш д, J=4,0 Гц, 1H), 0,31-0,25 (м, 1H), 0,22 (ш д, J=4,6 Гц, 1H), 0,11-0,00 (м, 1H)

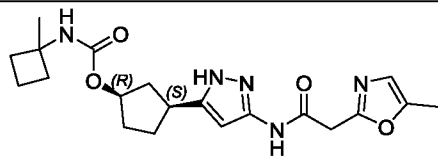
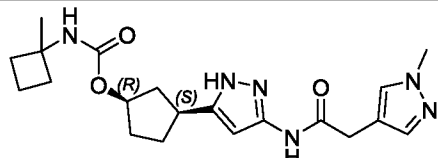
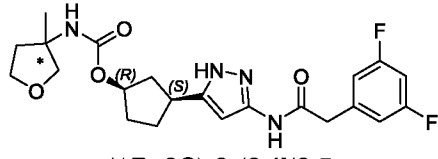
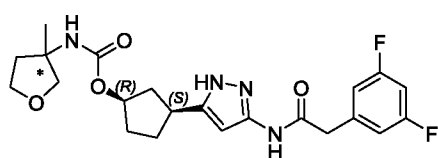
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MS [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
107 (D)	 (1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат Всі стереоцентри відомі	389,9	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,12 (ш с, 1H), 10,68-10,62 (м, 1H), 6,78 (ш с, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,96 (ш д, J=2,3 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,11-2,95 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,68 (ш т, J=8,1 Гц, 2H), 1,60-1,50 (м, 1H), 1,19 (с, 9H)
108 (D)	 (1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат Всі стереоцентри відомі	376,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,12 (ш с, 1H), 10,67 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 6,77 (ш с, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,96 (ш с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,03 (квін, J=8,5 Гц, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,93-1,80 (м, 1H), 1,74-1,60 (м, 2H), 1,55 (ш с, 1H), 1,19 (с, 9H) [α] _D ²⁵ +8,20 (с 0,13, MeOH);
109 (D)	 (1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат Всі стереоцентри відомі	M+Na ⁺ 43 8,9	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,06 (ш с, 1H), 10,56 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,76 (ш с, 1H), 6,26 (ш с, 1H), 4,95 (ш с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 3,01 (ш т, J=8,2 Гц, 1H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,01-1,83 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 2H), 1,54 (ш с, 1H), 1,18 (с, 9H)
110 (D)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат Всі стереоцентри відомі	390,4	¹ H ЯМР (500МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,07 (ш с, 1H), 10,53 (ш с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,77 (ш с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,95 (ш с, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,02-1,94 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,75-1,61 (м, 2H), 1,54 (ш с, 1H), 1,19 (с, 9H)
111 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат Всі стереоцентри відомі	419,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,23 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,79 (ш с, 1H), 6,42 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,60 (ш с, 1H), 1,21 (с, 9H)

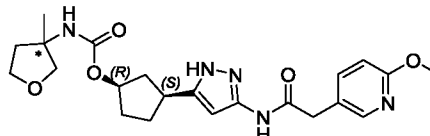
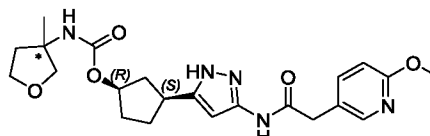
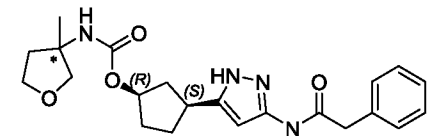
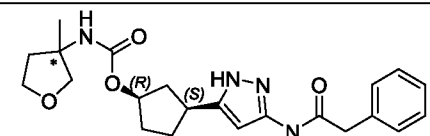
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
112 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат Всі стереоцентри відомі	M+Na ⁺ 41 0,9	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,03 (ш с, 1H), 10,35 (ш с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,77 (ш с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,95 (ш с, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 3,08-2,93 (м, 1H), 2,44 (ш с, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,86 (ш с, 1H), 1,75-1,61 (м, 2H), 1,54 (ш с, 1H), 1,19 (с, 9H)
113 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат Всі стереоцентри відомі	406,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,77 (ш с, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,95 (ш д, J=2,5 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,73-1,63 (м, 2H), 1,55 (ш т, J=13,2 Гц, 1H), 1,19 (с, 9H)
114 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат Всі стереоцентри відомі	416,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ =12,06 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=2,3, 8,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,27 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,44 (тд, J=7,3, 14,1 Гц, 1H), 2,01-1,91 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,73-1,61 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 1H), 1,18 (с, 9H)
115 (D)	 (1R, 3S)-3-(3-((4-хлорпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат Всі стереоцентри відомі	420,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,04 (ш с, 1H), 10,67-10,48 (м, 1H), 8,46 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,58-7,48 (м, 1H), 7,42 (дд, J=2,0, 5,3 Гц, 1H), 6,73 (ш с, 1H), 6,34-6,22 (м, 1H), 4,96 (ш с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,11-2,95 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,55 (ш с, 1H), 1,19 (с, 9H)
116 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопентил)карбамат Всі стереоцентри відомі	432,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (ш с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,82 (ш с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,95 (ш с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,10-2,94 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,04-1,79 (м, 4H), 1,68 (ш т, J=7,7 Гц, 2H), 1,63-1,48 (м, 5H), 1,42 (ш дд, J=6,3, 11,8 Гц, 2H), 1,24 (с, 3H)
117 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-	402,1	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,65 (ш с, 1H), 8,48 (с, 1H), 6,83 (ш с, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 4,96 (ш с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,10-2,96 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,06-1,80 (м, 4H), 1,69 (ш с, 2H), 1,55 (ш д, J=14,7 Гц, 5H), 1,41

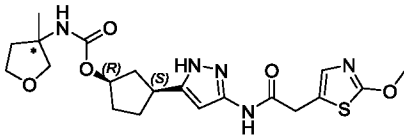
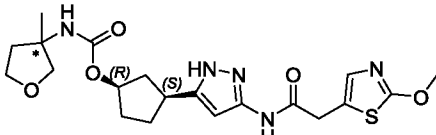
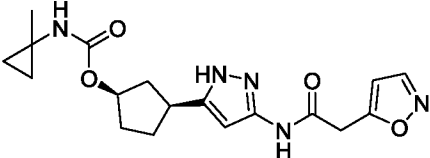
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	іл}циклопентил (1-метилциклопентил)карбамат Всі стереоцентри відомі		(ш с, 2H), 1,25 (с, 3H)
118 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклобутил)карбамат Всі стереоцентри відомі	402,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (ш с, 1H), 10,62 (с, 1H), 7,16 (ш с, 1H), 6,74 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,11-2,97 (м, 1H), 2,45-2,41 (м, 1H), 2,25 (д, J=1,0 Гц, 5H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 4H), 1,56 (ш с, 1H), 1,30 (с, 3H)
119 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклобутил)карбамат Всі стереоцентри відомі	M+Na ⁺ 42 2,9	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,03 (ш с, 1H), 10,35 (ш с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,17 (ш с, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,38 (ш с, 2H), 3,09-2,95 (м, 1H), 2,43 (ш с, 1H), 2,20 (ш с, 2H), 1,98 (ш д, J=6,5 Гц, 1H), 1,92-1,75 (м, 3H), 1,70 (ш д, J=8,3 Гц, 4H), 1,56 (ш с, 1H), 1,30 (с, 3H)
120 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хірального центра в метилтетрагідрофурані не визначали	M+Na ⁺ 47 0,9	¹ H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,23 (ш с, 1H), 6,87 (ш д, J=5,9 Гц, 2H), 6,75 (д т, J=2,2, 8,9 Гц, 1H), 6,52 (ш с, 1H), 5,28 (ш с, 1H), 5,16 (ш с, 1H), 4,02-3,85 (м, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,57 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,17 (квін, J=8,0 Гц, 1H), 2,42 (ш с, 1H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,98-1,79 (м, 5H), 1,47 (с, 3H) [α] _D ²⁵ +16,67 (с 0,2, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak IC-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
121 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хірального центра в метилтетрагідрофурані не визначали	M+Na ⁺ 47 0,9	¹ H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,16 (ш с, 1H), 6,87 (ш д, J=6,0 Гц, 2H), 6,50 (ш с, 1H), 5,17 (ш с, 1H), 5,29-5,10 (м, 1H), 4,00-3,84 (м, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,57 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,17 (квін, J=7,9 Гц, 1H), 2,43 (ш с, 1H), 2,24 (ш д, J=6,6 Гц, 1H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,98-1,78 (м, 5H), 1,48 (с, 3H) [α] _D ²⁰ +12 (с 0,2, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak IC-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C

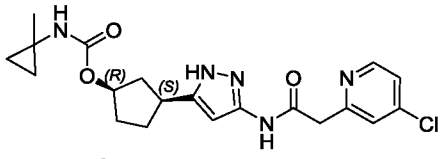
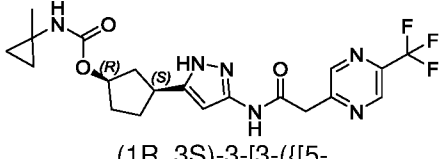
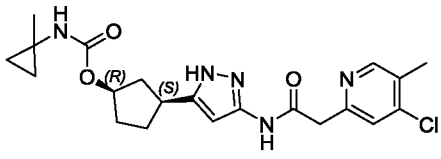
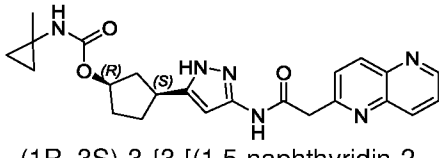
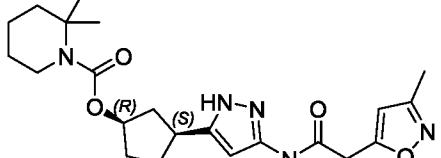
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
122 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в метилтетрагідрофурані не визначали	444,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,07 (ш с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,06 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,22 (ш с, 1H), 6,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,87-3,78 (м, 4H), 3,72 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,42 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,02 (ш т, J=8,1 Гц, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,79-1,62 (м, 3H), 1,56 (ш с, 1H), 1,30 (с, 3H) [α] _D ²⁰ +17 (с 0,2, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C.
123 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в метилтетрагідрофурані не визначали	444,4	¹ H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8,16 (ш с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,62-7,50 (м, 1H), 6,75 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,16 (ш с, 2H), 4,04-3,83 (м, 6H), 3,62 (с, 2H), 3,57 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,23-3,09 (м, 1H), 2,44 (ш д, J=7,1 Гц, 1H), 2,24 (ш д, J=5,4 Гц, 1H), 2,12 (ш с, 1H), 1,95-1,80 (м, 5H), 1,47 (с, 3H) [α] _D ²⁰ +11 (с 0,2, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C.
124 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-[(фенілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в метилтетрагідрофурані не визначали	413,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,06 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 7,30 (д, J=4,3 Гц, 4H), 7,23 (qd, J=4,2, 8,3 Гц, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,81 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,07-2,95 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,77-1,62 (м, 3H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,30 (с, 3H) Пік 1 з 2: Колонка ChiralPak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Градієнтом: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв. Темп. колонки 40 °C
125 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-[(фенілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в метилтетрагідрофурані не визначали	413,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,06 (ш с, 1H), 10,52 (с, 1H), 7,38-7,13 (м, 6H), 6,28 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,80 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 3,71 (ш т, J=7,0 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,07-2,95 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,14 (ш д, J=6,5

Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в метилтетрагідрофурані не визначали		Гц, 1H), 1,98 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,77-1,62 (м, 3H), 1,55 (ш с, 1H), 1,30 (с, 3H) Пік 2 з 2: Колонка ChiralPak AD-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Градієнтом: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв. Темп. колонки 40 °C
126 (D)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метокси-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно}-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в метилтетрагідрофурані не визначали	450,3	¹ H ЯМР (500МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (ш с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,24 (ш с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,30 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,81 (ш д, J=7,6Гц, 1H), 3,76-3,68 (м, 4H), 3,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,99 (ш д, J=9,5 Гц, 1H), 1,87 (ш дд, J=6,4, 10,1 Гц, 1H), 1,77-1,64 (м, 3H), 1,57 (ш с, 1H), 1,31 (с, 3H) [α] _D ²⁵ +4 (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak IC-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухом фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
127 (D)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метокси-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно}-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в метилтетрагідрофурані не визначали	450,3	¹ H ЯМР (500МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,24 (ш с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,80 (ш д, J=7,6Гц, 1H), 3,75-3,67 (м, 4H), 3,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,99 (ш д, J=9,3 Гц, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,78-1,64 (м, 3H), 1,56 (ш с, 1H), 1,31 (с, 3H) [α] _D ²⁵ +6 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak IC-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухом фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
128 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат Всі стереоцентри відомі	374,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,65 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,34 (ш с, 1H), 6,37 (с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,97 (ш с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,14-2,96 (м, 1H), 2,46-2,41 (м, 1H), 1,98 (ш д, J=8,8 Гц, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,72-1,59 (м, 2H), 1,53 (ш с, 1H), 1,22 (с, 3H), 0,58 (ш с, 2H), 0,50-0,41 (м, 2H)

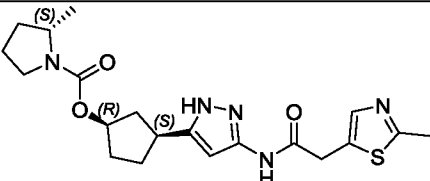
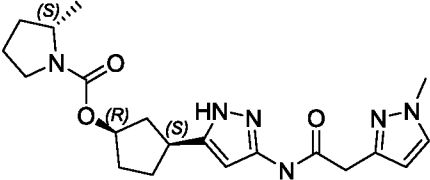
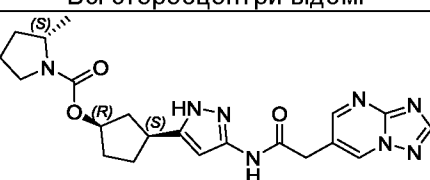
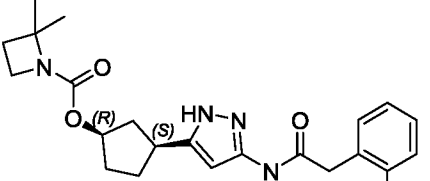
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
129 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((4-хлорпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат Всі стереоцентри відомі	418,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,07 (ш с, 1H), 10,56 (ш с, 1H), 8,46 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,33 (ш с, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 4,96 (ш с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,02 (ш д, J=8,4 Гц, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 1,97 (ш д, J=8,1 Гц, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,74-1,57 (м, 2H), 1,57-1,47 (м, 1H), 1,22 (с, 3H), 0,57 (ш с, 2H), 0,50-0,43 (м, 2H)
130 (A)	 (1R, 3S)-3-[3-((5-(трифлуорметил)піразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат Всі стереоцентри відомі	453,3	¹ H ЯМР (500МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,72 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,40-6,15 (м, 1H), 5,10-4,85 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 1H), 1,97 (ш д, J=8,1 Гц, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 2H), 1,52 (ш с, 1H), 1,21 (с, 3H), 0,56 (ш с, 2H), 0,47-0,41 (м, 2H)
131 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((4-хлор-5-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат Всі стереоцентри відомі	432,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,05 (ш с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,33 (ш с, 1H), 6,26 (ш с, 1H), 4,96 (ш с, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,02 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,32-2,25 (м, 3H), 1,97 (ш д, J=8,8 Гц, 1H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,77-1,58 (м, 2H), 1,57-1,44 (м, 1H), 1,21 (с, 3H), 0,57 (ш с, 2H), 0,48-0,40 (м, 2H)
132 (A)	 (1R, 3S)-3-[3-((1,5-naphthyridin-2-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат Всі стереоцентри відомі	435,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (ш с, 1H), 10,69 (с, 1H), 8,97 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=5,4, 8,4 Гц, 2H), 7,81-7,74 (м, 2H), 7,33 (ш с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,95 (ш с, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,01 (ш с, 1H), 2,43-2,37 (м, 1H), 1,97 (ш д, J=7,5 Гц, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,65 (ш с, 2H), 1,52 (ш с, 1H), 1,21 (с, 3H), 0,56 (ш с, 2H), 0,43 (ш с, 2H)
133 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилпіперидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	430,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,13 (ш с, 1H), 10,62 (с, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,02-4,95 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,30 (ш д, J=3,8 Гц, 2H), 3,07 (квін, J=8,2 Гц, 1H), 2,44-2,37 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,64 (д т, J=4,3, 8,9 Гц, 1H), 1,47 (с, 6H), 1,31 (с, 6H)

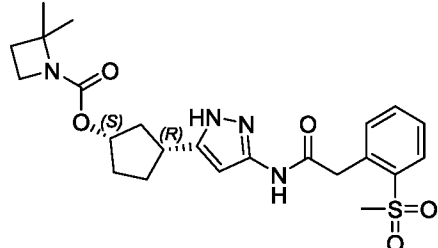
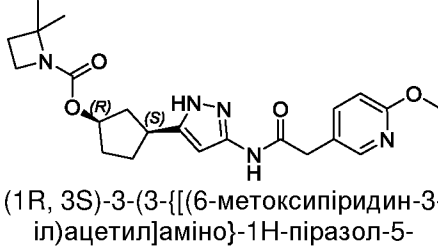
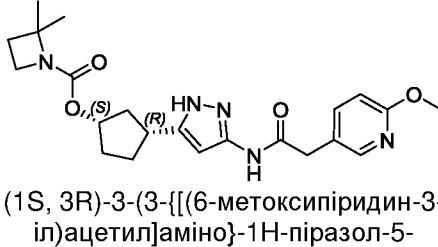
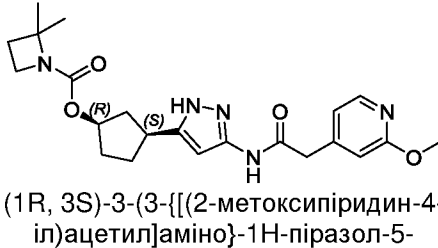
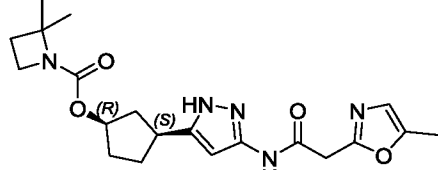
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
134 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилпіролідін-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	416,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,24-12,02 (м, 1H), 10,62 (с, 1H), 6,30 (ш с, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,09-4,94 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,35-3,26 (м, 2H), 3,09 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 2,48-2,33 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,94-1,81 (м, 1H), 1,80-1,61 (м, 7H), 1,33-1,22 (м, 6H)
135 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилпіролідін-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	402,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆ , T=80C) δ=11,90 (ш с, 1H), 10,30 (ш с, 1H), 8,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,51 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 5,04 (ш с, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,34 (ш т, J=6,5 Гц, 2H), 3,14 (ш д, J=3,3 Гц, 1H), 2,46 (ш с, 1H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,84-1,62 (м, 7H), 1,31 (с, 6H)
136 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилпіролідін-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	415,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,22-11,91 (м, 1H), 10,35 (ш с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,30 (ш с, 1H), 5,15-4,85 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,33-3,21 (м, 3H), 3,06 (ш д, J=6,5 Гц, 1H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,00 (ш д, J=6,8 Гц, 1H), 1,94-1,58 (м, 9H), 1,37-1,21 (м, 6H)
137 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1,2,4)триазоло[1,5-а]піримідин-6-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилпіролідін-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	453,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,66 (с, 1H), 9,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 5,13-4,89(м, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,33-3,29 (м, 1H), 3,26 (ш т, J=6,1 Гц, 1H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,80-1,57 (м, 7H), 1,35-1,19 (м, 6H)
138 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1,3-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-	402,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,23-12,01 (м, 1H), 10,57 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 5,12-4,87 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,32-3,25 (м, 2H), 3,06 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,01 (ш с, 1H), 1,85 (ш с, 1H), 1,81-1,58 (м, 7H), 1,34-1,21 (м, 6H)

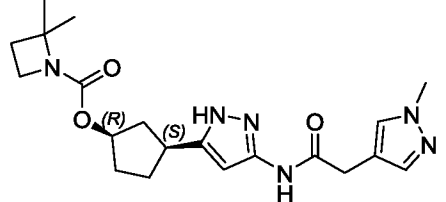
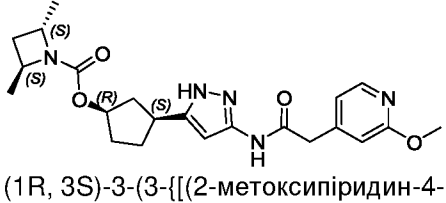
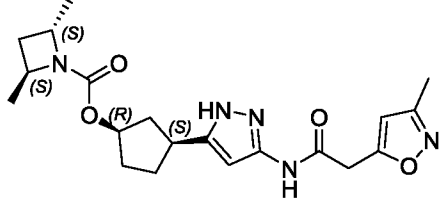
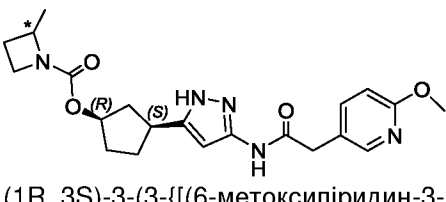
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	іл}циклопентил 2,2- диметилпіролідин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі		
139 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	418,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,02 (ш с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,24 (ш с, 2H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,95-1,59 (м, 7H), 1,48 (ш с, 1H), 1,14-0,98 (м, 3H)
140 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	401,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,05 (ш с, 1H), 10,35 (ш с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 5,01 (ш с, 1H), 3,78 (с, 4H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,24 (ш с, 2H), 3,07 (квін, J=8,2 Гц, 1H), 2,42 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 2,12-1,58 (м, 8H), 1,49 (ш с, 1H), 1,13-0,98 (м, 3H)
141 (A)	 (1R, 3S)-3-(3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	438,9	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (ш с, 1H), 10,65 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,01 (ш с, 1H), 3,90-3,68(м, 3H), 3,29-3,15 (м, 2H), 3,14-3,02 (м, 1H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,01 (ш д, J=9,0 Гц, 1H), 1,95-1,58 (м, 7H), 1,45 (ш с, 1H), 1,13-0,94 (м, 3H)
142 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	475,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 10,59 (ш с, 1H), 7,96 (дд, J=1,3, 8,0 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,50 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,04-4,91 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,69 (ш т, J=8,3 Гц, 1H), 3,63 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,06 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 2,48-2,34 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,96-1,79 (м, 3H), 1,77-1,56 (м, 3H), 1,37-1,25 (м, 6H)

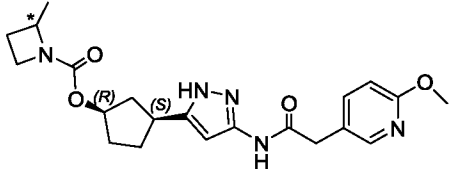
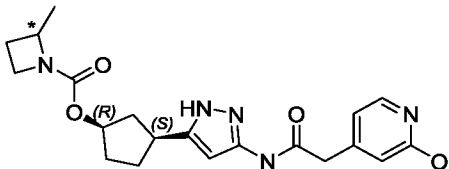
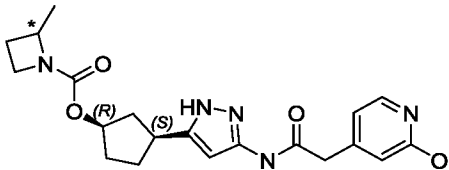
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
143 (B)	 (1S, 3R)-3-[3-((2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	475,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (ш д, J=8,0 Гц, 1H), 10,58 (ш с, 1H), 7,96 (дд, J=1,1, 7,9 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,50 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,02-4,90 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,69 (ш т, J=7,8 Гц, 1H), 3,63 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,46-2,32 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,94-1,88 (м, 2H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 1H), 1,34 (д, J=5,8 Гц, 3H), 1,28 (д, J=9,5Гц, 3H)
144 (B)	 (1R, 3S)-3-[3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	428,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,07 (ш с, 1H), 10,51 (ш с, 1H), 8,06 (ш с, 1H), 7,62 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,76 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 5,07-4,85 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 3H), 3,73-3,59 (м, 2H), 3,52 (ш с, 2H), 3,04 (ш с, 1H), 2,46-2,32 (м, 1H), 1,99 (ш с, 1H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,84 (ш с, 1H), 1,76-1,54 (м, 3H), 1,37-1,25 (м, 6H)
145 (B)	 (1S, 3R)-3-[3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	428,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,07 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 10,51 (ш с, 1H), 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=2,5, 8,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 5,06-4,90 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,72-3,66 (м, 1H), 3,63 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,10-2,99 (м, 1H), 2,45-2,32 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,95-1,89 (м, 2H), 1,87-1,77 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,62 (ш дд, J=4,9, 9,2 Гц, 1H), 1,34 (д, J=5,8 Гц, 3H), 1,28 (д, J=8,3 Гц, 3H)
146 (B)	 (1R, 3S)-3-[3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	428,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (ш д, J=7,3 Гц, 1H), 10,57 (ш с, 1H), 8,07 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 5,08-4,86 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,74-3,54 (м, 4H), 3,06 (ш д, J=7,3 Гц, 1H), 2,46-2,34 (м, 1H), 2,05-1,78 (м, 4H), 1,77-1,55 (м, 3H), 1,41-1,21 (м, 6H)
147 (B)	 (1R, 3S)-3-[3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	402,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,13 (ш с, 1H), 10,61 (ш с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,98 (ш д, J=19,1 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,70 (ш д, J=6,8Гц, 1H), 3,64 (ш т, J=7,4 Гц, 1H), 3,07 (ш д, J=6,8 Гц, 1H), 2,42 (ш

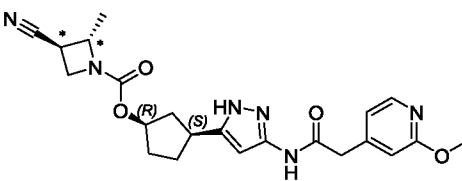
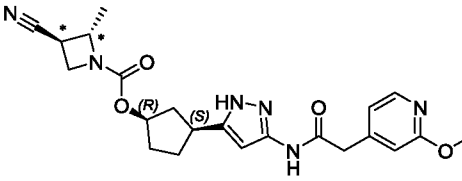
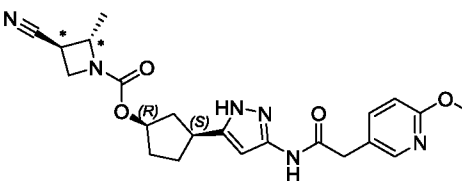
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі		с, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,12-1,81 (м, 4H), 1,79-1,52 (м, 3H), 1,45-1,22 (м, 6H)
148 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	401,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,02 (ш д, J=2,2 Гц, 1H), 10,34 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,04-4,90 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,72 (д т, J=3,2, 7,5 Гц, 1H), 3,64 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,38 (с, 2H), 3,10-2,98 (м, 1H), 2,42 (д т, J=8,0, 15,1 Гц, 1H), 2,04-1,97 (м, 1H), 1,96-1,90 (м, 2H), 1,89-1,79 (м, 1H), 1,77-1,66 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 1H), 1,38-1,28 (м, 6H)
149 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 4S)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	428,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=1,3, 5,3 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,99-4,91 (м, 1H), 4,22-4,11 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H), 1,99 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 1,85 (т, J=6,7 Гц, 3H), 1,76-1,64 (м, 2H), 1,59 (д т, J=4,4, 9,0 Гц, 1H), 1,28 (д, J=6,0 Гц, 3H), 1,20 (д, J=6,3 Гц, 3H)
150 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 4S)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат Всі стереоцентри відомі	401,9	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,13 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 6,29 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 5,02-4,95 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,06 (ш с, 1H), 2,41 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,00 (ш д, J=8,5 Гц, 1H), 1,87 (т, J=6,7 Гц, 3H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,59 (ш с, 1H), 1,30-1,21 (м, 6H)
151 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 2-метилазетидині не визначали	414,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (ш с, 1H), 10,54 (ш с, 1H), 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 5,06-4,88 (м, 1H), 4,30-4,14 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,72 (ш т, J=7,3 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,06 (квін, J=8,2 Гц, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,29-2,18 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,78-1,58 (м, 4H), 1,24 (ш с, 3H) [α] _D ²⁵ +15,0 (с 0,12, MeOH) Пік 1 з 2 Колонка Chiralpak AD-3 50×3ммх3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ;

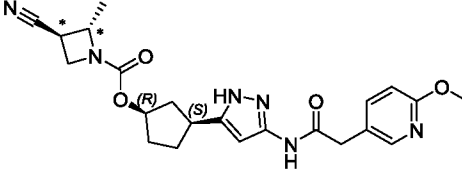
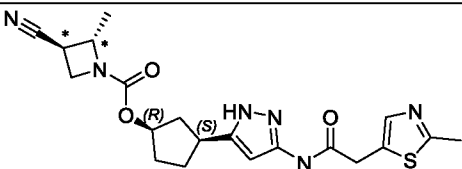
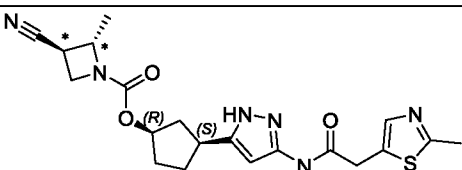
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
			Швидкість потоку: 2мл/хв. Темп. колонки 40 °C
152 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 2-метилазетидині не визначали	414,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (ш с, 1H), 10,54 (ш с, 1H), 8,07 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,3, 8,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,20 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,72 (ш с, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,06 (ш т, J=8,3 Гц, 1H), 2,39 (ш дд, J=6,8, 14,1 Гц, 1H), 2,22 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,75-1,57 (м, 4H), 1,24 (ш с, 3H) [α] _D ²⁵ -21,15° (с 0,104, MeOH) Пік 2 з 2 Колонка Chiralpak AD-3 50×3ммх3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2мл/хв. Темп. колонки 40 °C
153 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер А Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 2-метилазетидині не визначали	414,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (ш с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=1,0, 5,3 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 5,06-4,89 (м, 1H), 4,30-4,15 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,71 (ш т, J=7,5 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,06 (квін, J=8,3 Гц, 1H), 2,44-2,35 (м, 1H), 2,28-2,16 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,78-1,56 (м, 4H), 1,24 (ш с, 3H) [α] _D ²⁵ +17,40 (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 50×3ммх3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2мл/хв. Темп. колонки 40 °C
154 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер В Один стереоізомер; абсолютну конфігурацію хіального центра в 2-метилазетидині не визначали	414,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (ш с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=1,0, 5,3 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 4,98 (ш с, 1H), 4,26-4,12 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,72 (ш с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,07 (квін, J=8,1 Гц, 1H), 2,43-2,33 (м, 1H), 2,29-2,16 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,76-1,57 (м, 4H), 1,24 (ш д, J=4,3 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ -33,15 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 50×3ммх3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2мл/хв. Темп. колонки 40 °C

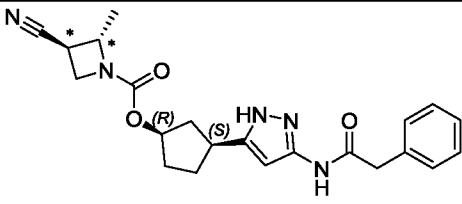
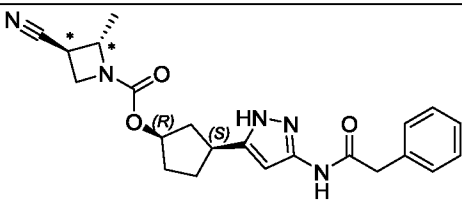
Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
155 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[2-метоксипіридин-4-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R*, 3S*)-3-ціано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер А Один стереоізомер; метил та ціано групи на азетидиновому кільці знаходяться в транс, але абсолютна стереохімія даних групи є невизначеною	439,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,09 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=1,3, 5,3 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 5,04-4,95 (м, 1H), 4,41 (квін, J=6,3 Гц, 1H), 4,02-3,88 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,07 (ш т, J=8,0 Гц, 1H), 2,39 (тд, J=7,3, 14,4 Гц, 1H), 1,99 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,80-1,59 (м, 3H), 1,33 (ш д, J=4,0 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{25} -10$ (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 50×3мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2мл/хв.; Темп. колонки 40 °C
156 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[2-метоксипіридин-4-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R*, 3S*)-3-ціано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер В Один стереоізомер; метил та ціано групи на азетидиновому кільці знаходяться в транс, але абсолютна стереохімія даних групи є невизначеною	439,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,10 (ш с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=1,3, 5,3 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 5,01 (ш с, 1H), 4,40 (квін, J=6,3 Гц, 1H), 4,05-3,90 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,07 (ш т, J=8,2 Гц, 1H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,00 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,80-1,62 (м, 3H), 1,33 (ш д, J=6,0 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{25} -8$ (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 50×3мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2мл/хв.; Темп. колонки 40 °C
157 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[6-метоксипіридин-3-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S*, 3R*)-3-ціано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер А Один стереоізомер; метил та ціано групи на азетидиновому кільці знаходяться в транс, але абсолютна стереохімія даних групи є невизначеною	439,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 5,01 (ш с, 1H), 4,40 (квін, J=6,3 Гц, 1H), 4,04-3,88 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 3,34-3,28 (м, 1H), 3,07 (квін, J=8,2 Гц, 1H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 3H), 1,32 (ш д, J=5,8 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{25} -8$ (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak IC-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C

Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MC [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
158 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[6-метоксипіридин-3-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S*, 3R*)-3-ціано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер В Один стереоізомер; метил та ціано групи на азетидиновому кільці знаходяться в транс, але абсолютна стереохімія даних групи є невизначеною	439,4	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,08 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 4,41 (квін, J=6,3 Гц, 1H), 4,02-3,87 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,06 (квін, J=8,0 Гц, 1H), 2,44-2,34 (м, 1H), 1,99 (ш д, J=7,5 Гц, 1H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,80-1,56 (м, 3H), 1,32 (ш с, 3H) [α] _D ²⁵ –10 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak IC-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
159 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[2-метил-1,3-тіазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S*, 3R*)-3-ціано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер А Один стереоізомер; метил та ціано групи на азетидиновому кільці знаходяться в транс, але абсолютна стереохімія даних групи є невизначеною	429,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,02 (ш с, 1H), 4,41 (квін, J=6,2 Гц, 1H), 4,09-3,87 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,08 (квін, J=8,3 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,79-1,61 (м, 3H), 1,34 (ш д, J=6,0 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –6 (с 0,1, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak IC-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C
160 (B)	 (1R, 3S)-3-(3-[[2-метил-1,3-тіазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S*, 3R*)-3-ціано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер В Один стереоізомер; метил та ціано групи на азетидиновому кільці знаходяться в транс, але абсолютна стереохімія даних групи є невизначеною	429,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ=12,11 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,30 (ш с, 1H), 5,06-4,95 (м, 1H), 4,42 (квін, J=6,3 Гц, 1H), 4,04-3,89 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,08 (квін, J=8,3 Гц, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,40 (тд, J=7,3, 14,4 Гц, 1H), 2,00 (ш д, J=7,8 Гц, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,81-1,60 (м, 3H), 1,40-1,39 (м, 1H), 1,34 (ш д, J=5,3 Гц, 2H) [α] _D ²⁵ –10 (с 0,1, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak IC-3 150×4,6 мм в.д., 3 мкм; Рухома фаза: 40 % IPA (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 2,5мл/хв.; Темп. колонки 35 °C

Таблиця 2

Приклад No. (Спосіб)	Структура; Назва за IUPAC; стереохімія, зауваження	PX-MS [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; умови хіральної ВЕРХ/SFC
161 (В)	 (1R, 3S)-3-{3-[(фенілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S*,3R*)-3-ціано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер А Один стереоізомер; метил та ціано групи на азетидиновому кільці знаходяться в транс, але абсолютна стереохімія даних групи є невизначеною	408,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ =12,06 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 7,34-7,21 (м, 5H), 6,29 (с, 1H), 4,99 (ш д, J=2,8 Гц, 1H), 4,41 (квін, J=6,2 Гц, 1H), 4,02-3,88 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,06 (квін, J=8,2 Гц, 1H), 2,47-2,32 (м, 1H), 1,99 (ш д, J=7,0 Гц, 1H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,79-1,59 (м, 3H), 1,32 (ш с, 3H) [α] _D ²⁵ –16,3 (с 0,11, MeOH) Пік 1 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 50*4,6 мм в.д., 3 мкм: Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 4мл/хв.; Темп. колонки 40 °C
162 (В)	 (1R, 3S)-3-{3-[(фенілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S*,3R*)-3-ціано-2-метилазетидин-1-карбоксилат – Ізомер В Один стереоізомер; метил та ціано групи на азетидиновому кільці знаходяться в транс, але абсолютна стереохімія даних групи є невизначеною	408,3	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ =12,06 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 7,33-7,21 (м, 5H), 6,29 (с, 1H), 5,01 (ш с, 1H), 4,40 (квін, J=6,3 Гц, 1H), 4,03-3,88 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,32-3,24 (м, 1H), 3,07 (квін, J=8,3 Гц, 1H), 2,47-2,33 (м, 1H), 1,99 (ш д, J=7,5 Гц, 1H), 1,93-1,79 (м, 1H), 1,79-1,60 (м, 3H), 1,32 (ш д, J=5,8 Гц, 3H) [α] _D ²⁵ –7,27 (с 0,12, MeOH) Пік 2 з 2: Колонка Chiralpak AD-3 50*4,6 мм в.д., 3 мкм: Рухома фаза: 40 % EtOH (0,05 % DEA) в CO ₂ ; Швидкість потоку: 4мл/хв.; Темп. колонки 40 °C

Додаткові сполуки за винаходом отримували шляхом модифікацій способів, проілюстрованих в даному документі, та є показаними в таблиці 3.

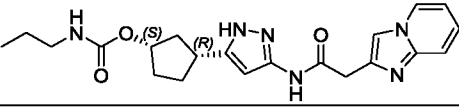
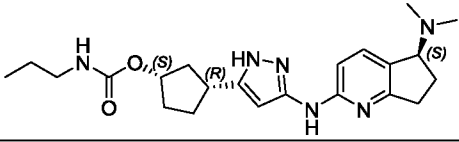
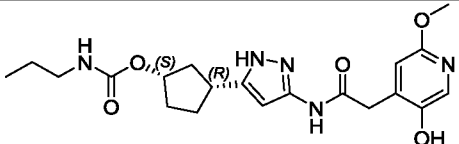
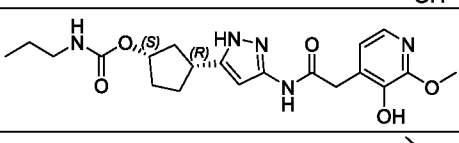
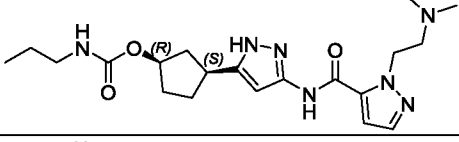
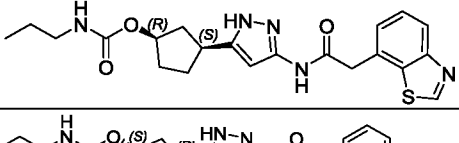
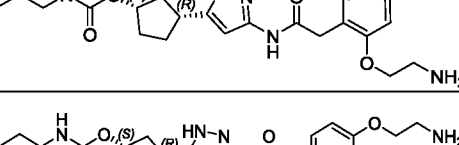
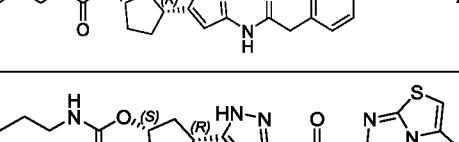
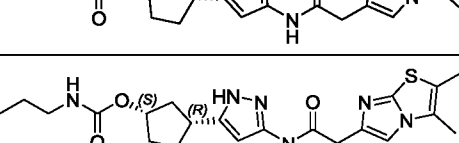
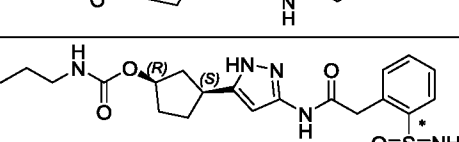
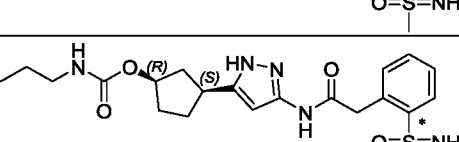
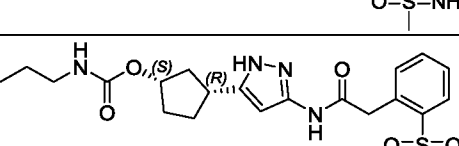
Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
163		361,3	(1S, 3R)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно}-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
164		361,4	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно}-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
165		361,2	(1S, 3R)-3-(3-((1H-імідазол-4-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
166		362,3	(1S, 3R)-3-(3-((1,3-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
167		362,1	(1R, 3S)-3-(3-((1,3-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
168		362,3	(1S, 3R)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
169		362,3	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
170		372,3	(1S, 3R)-3-(3-((2-метилпіридин-4-іл)карбоніл)аміно}-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
171		372,3	(1S, 3R)-3-(3-((піридин-2-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
172		375,3	(1S, 3R)-3-(3-((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно}-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
173		375,3	(1R, 3S)-3-(3-((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно}-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
174		375,3	(1S, 3R)-3-(3-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)карбоніл)аміно}-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
175		376,4	(1S, 3R)-3-(3-((2-метил-1,3-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
176		376,0	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
177		376,4	(1S, 3R)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
178		376,0	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
179		378,09	(1R, 3S)-3-(3-((1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
180		386,3	(1S, 3R)-3-(3-((2,6-диметилпіридин-3-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
181		386,4	(1R, 3S)-3-(3-((2,6-диметилпіридин-3-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
182		388,4	(1S, 3R)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
183		388,4	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
184		388,2	(1S, 3R)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
185		392,1	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
186		402,3	(1S, 3R)-3-(3-((5-метоксипіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
187		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
188		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
189		408,1	(1S, 3R)-3-(3-((2-метокси-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат
190		408,1	(1R, 3S)-3-(3-((2-метокси-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропілкарбамат

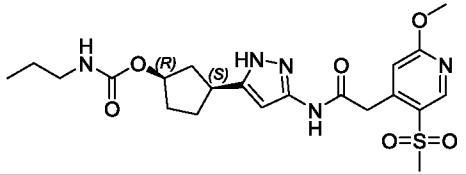
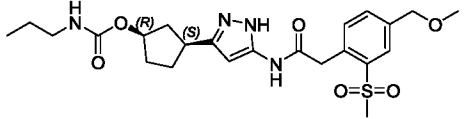
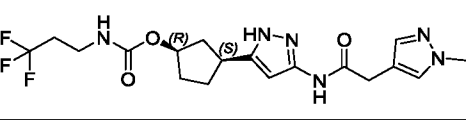
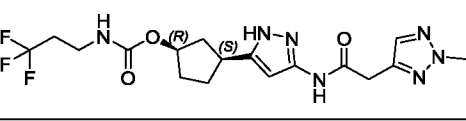
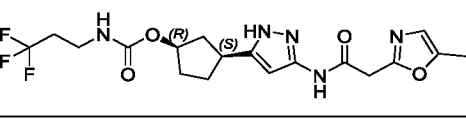
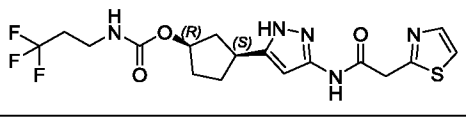
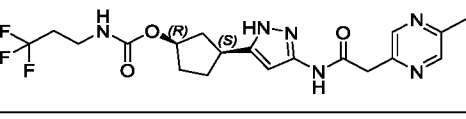
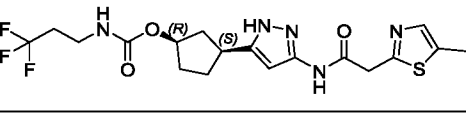
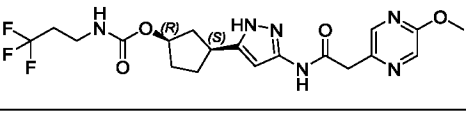
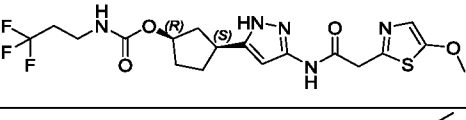
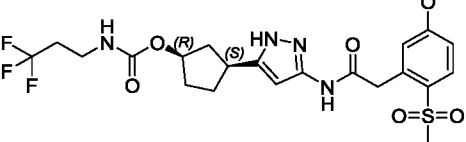
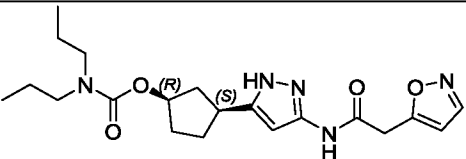
Таблица 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
191		411,3	(1S, 3R)-3-{3-[(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат
192		413,3	(1S, 3R)-3-{3-[(5S)-5-(диметиламіно)-6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридин-2-іл]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат
193		418,2	(1S, 3R)-3-{3-[(5-гідрокси-2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат
194		418,2	(1S, 3R)-3-{3-[(3-гідрокси-2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат
195		418,4	(1R, 3S)-3-{3-[(1-{2-(диметиламіно)етил}-1H-піразол-5-іл)карбоніл]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат
196		428,1	(1R, 3S)-3-{3-[(1,3-бензотіазол-7-ілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат
197		430,4	(1S, 3R)-3-{3-[(2-(2-аміноетокси)феніл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат
198		[M+Na] ⁺ 452,2	(1S, 3R)-3-{3-[(4-(2-аміноетокси)феніл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат
199		431,3	(1S, 3R)-3-{3-[(3-метилімідазо[2,1-б][1,3]тіазол-6-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат
200		445,2	(1S, 3R)-3-{3-[(2,3-диметилімідазо[2,1-б][1,3]тіазол-6-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат
201		448,2	(1R, 3S)-3-{3-[(2-(ξ-метилсульфонімідоіл)феніл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат - Ізомер А
202		448,2	(1R, 3S)-3-{3-[(2-(ξ-метилсульфонімідоіл)феніл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат - Ізомер В
203		449,3	(1S, 3R)-3-{3-[(2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил пропілкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
204		449,9	(1R, 3S)-3-[3-((2-сульфамойлфеніл)ацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат
205		463,4	(1R, 3S)-3-[3-((2-(етилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат
206		463,4	(1R, 3S)-3-[3-((5-метил-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат
207		463,4	(1R, 3S)-3-[3-((4-метил-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат
208		464,3	(1R, 3S)-3-[3-((2-метил-5-(метилсульфоніл)піридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат
209		463,8	(1R, 3S)-3-[3-((2-(метилсульфамойл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат
210		475,4	(1R, 3S)-3-[3-((2-(циклопропілсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат
211		477,3	(1R, 3S)-3-[3-((2-(пропан-2-ілсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат
212		479,3	(1R, 3S)-3-[3-((4-метокси-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат
213		479,1	(1R, 3S)-3-[3-((5-метокси-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
214		480,3	(1R, 3S)-3-[3-({[2-метокси-5-(метилсульфоніл)піридин-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропілкарбамат
215		493,3	(1R, 3S)-3-[5-({[4-(метоксиметил)-2-(метилсульфоніл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-3-іл]циклопентил пропілкарбамат
216		429,3	(1R, 3S)-3-[3-({[1-метил-1H-піразол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат
217		430,4	(1R, 3S)-3-[3-({[2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат
218		430,4	(1R, 3S)-3-[3-({[5-метил-1,3-оксазол-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат
219		432,3	(1R, 3S)-3-[3-({[1,3-тіазол-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат
220		441,3	(1R, 3S)-3-[3-({[5-метилпіразин-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат
221		446,3	(1R, 3S)-3-[3-({[5-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат
222		457,4	(1R, 3S)-3-[3-({[5-метоксипіразин-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат
223		462,1	(1R, 3S)-3-[3-({[5-метокси-1,3-тіазол-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат
224		533,3	(1R, 3S)-3-[3-({[5-метокси-2-(метилсульфоніл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (3,3,3-трифлуорпропіл)карбамат
225		403,9	(1R, 3S)-3-[3-({[1,2-оксазол-5-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил діпропілкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
226		347,9	(1R, 3S)-3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етилкарбамат
227		372,3	(1R, 3S)-3-((6-метилпіридин-3-іл)ацетил)аміно}-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етилкарбамат
228		375,1	(1R, 3S)-3-((4-флуорфеніл)ацетил)аміно}-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етилкарбамат
229		378,3	(1R, 3S)-3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно}-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етилкарбамат
230		387,3	(1R, 3S)-3-((4-метоксифеніл)ацетил)аміно}-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етилкарбамат
231		388,2	(1R, 3S)-3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно}-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етилкарбамат
232		388,2	(1R, 3S)-3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно}-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етилкарбамат
233		393,1	(1R, 3S)-3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно}-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етилкарбамат
234		414,3	(1R, 3S)-3-((1,3-бензотіазол-4-ілацетил)аміно)-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етилкарбамат
235		413,8	(1R, 3S)-3-((1,3-бензотіазол-7-ілацетил)аміно)-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етилкарбамат
236		361,9	(1R, 3S)-3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етил(метил)карбамат
237		386,3	(1R, 3S)-3-((6-метилпіридин-3-іл)ацетил)аміно}-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етил(метил)карбамат
238		389,3	(1R, 3S)-3-((4-флуорфеніл)ацетил)аміно}-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етил(метил)карбамат
239		392,3	(1R, 3S)-3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно}-1Н-піразол-5-іл}циклопентил етил(метил)карбамат

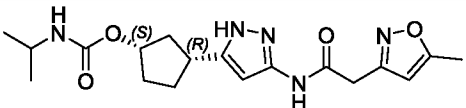
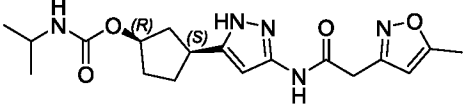
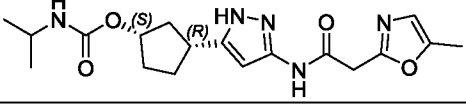
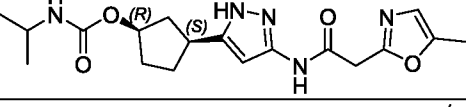
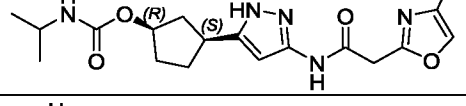
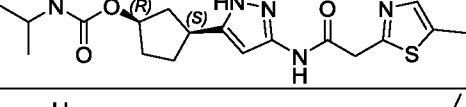
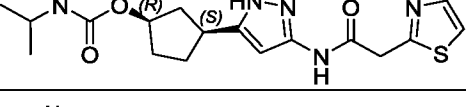
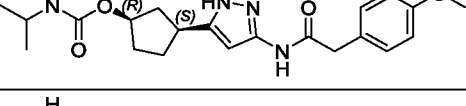
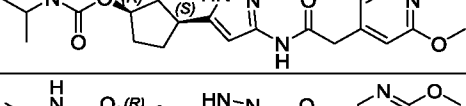
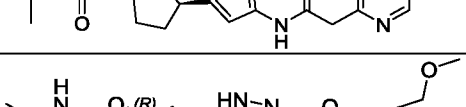
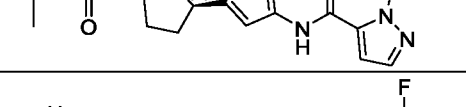
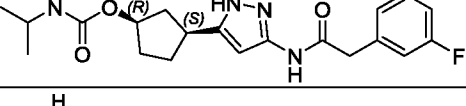
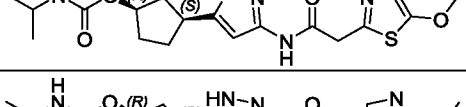
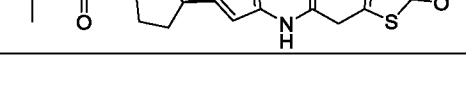
Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
240		401,3	(1R, 3S)-3-(3-((4-метоксифеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил етил(метил)карбамат
241		402,3	(1S, 3R)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил етил(метил)карбамат
242		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил етил(метил)карбамат
243		402,3	(1S, 3R)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил етил(метил)карбамат
244		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил етил(метил)карбамат
245		407,3	(1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил етил(метил)карбамат
246		384,0	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2-дифлуоретил)карбамат
247		408,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метилпіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2-дифлуоретил)карбамат
248		411,1	(1R, 3S)-3-(3-((4-флуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2-дифлуоретил)карбамат
249		414,1	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2-дифлуоретил)карбамат
250		423,2	(1R, 3S)-3-(3-((4-метоксифеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2-дифлуоретил)карбамат
251		424,2	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2-дифлуоретил)карбамат
252		424,2	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2-дифлуоретил)карбамат
253		429,1	(1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2-дифлуоретил)карбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
254		432,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2,2-трифлуоретил)карбамат
255		442,2	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2,2-трифлуоретил)карбамат
256		374,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метилкарбамат
257		360,2	(1S, 3R)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил карбамат
258		376,2	(1S, 3R)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил бутилкарбамат
259		376,1	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил бутилкарбамат
260		361,4	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-імідазол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
261		362,4	(1S, 3R)-3-(3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
262		362,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
263		362,3	(1S, 3R)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
264		372,3	(1S, 3R)-3-(3-((піридин-2-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
265		372,2	(1R, 3S)-3-(3-((піридин-2-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
266		375,3	(1S, 3R)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
267		375,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
268		376,4	(1S, 3R)-3-(3-((5-метил-1,2-оксазол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
269		376,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,2-оксазол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
270		376,4	(1S, 3R)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
271		376,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
272		376,4	(1R, 3S)-3-(3-((4-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
273		392,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
274		392,3	(1R, 3S)-3-(3-((4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
275		401,3	(1R, 3S)-3-(3-((4-метоксифеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
276		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
277		403,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
278		405,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-(2-метоксиетил)-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
279		407,4	(1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
280		408,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метокси-1,3-тіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
281		408,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метокси-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
282		419,9	(1R, 3S)-3-(3-((5-хлор-6-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
283		428,4	(1R, 3S)-3-(3-((1,3-бензотіазол-4-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
284		427,8	(1R, 3S)-3-(3-((1,3-бензотіазол-7-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
285		432,5	(1R, 3S)-3-(3-((2,5-диметоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
286		440,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
287		441,1	(1R, 3S)-3-(3-((5-(трифлуорметил)піразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
288		479,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метокси-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил пропан-2-ілкарбамат
289		390,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метил(пропан-2-іл)карбамат
290		390,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метил(пропан-2-іл)карбамат
291		533,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метокси-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-1,1,1-трифлуорпропан-2-іл]карбамат - Ізомер А
292		533,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метокси-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-1,1,1-трифлуорпропан-2-іл]карбамат - Ізомер В
293		376,2	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил трет-бутилкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
294		386,4	(1R, 3S)-3-{3-[(2-іацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
295		390,4	(1R, 3S)-3-{3-[(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
296		390,4	(1R, 3S)-3-{3-[(4-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
297		390,1	(1R, 3S)-3-{3-[(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
298		391,4	(1R, 3S)-3-{3-[(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
299		401,4	(1R, 3S)-3-{3-[(5-метилпіразин-2-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
300		404,3	(1R, 3S)-3-{3-[(5-флуорпіридин-2-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
301		404,4	(1R, 3S)-3-{3-[(3-флуорпіридин-2-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
302		405,3	(1R, 3S)-3-{3-[(3-метокси-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
303		406,2	(1R, 3S)-3-{3-[(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
304		406,0	(1R, 3S)-3-{3-[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
305		407,4	(1R, 3S)-3-{3-[(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
306		416,4	(1R, 3S)-3-{3-[(2-циклопропіл-1,3-оксазол-4-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат
307		416,3	(1R, 3S)-3-{3-[(2-метоксипіридин-3-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил трет-бутилкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
308		419,4	(1R, 3S)-3-[3-({[1-(2-метоксиетил)-1H-піразол-5-іл]карбоніл}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
309		419,4	(1R, 3S)-3-[3-({[3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
310		420,3	(1R, 3S)-3-[3-({[5-хлорпіридин-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
311		422,3	(1R, 3S)-3-[3-({[5-метокси-1,3-тіазол-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
312		433,9	(1R, 3S)-3-[3-({[5-хлор-6-метилпіридин-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
313		433,9	(1R, 3S)-3-[3-({[3-хлор-4-метилпіридин-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
314		436,4	(1R, 3S)-3-[3-({[4-(дифлуорметил)піридин-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
315		446,4	(1R, 3S)-3-[3-({[2,5-диметоксипіридин-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
316		454,4	(1R, 3S)-3-[3-({[4-(трифлуорметил)піридин-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
317		455,4	(1R, 3S)-3-[3-({[5-(трифлуорметил)піразин-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
318		458,1	(1R, 3S)-3-[3-({[2-(2,2,2-трифлуоретил)-2H-1,2,3-тріазол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
319		493,4	(1R, 3S)-3-[3-({[5-метокси-2-(метилсульфоніл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил трет-бутилкарбамат
320		375,3	(1R, 3S)-3-[3-({[1-метил-1H-піразол-4-іл]карбоніл}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
321		375,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-імідазол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
322		376,2	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R)-бутан-2-ілкарбамат
323		376,2	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
324		386,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метилпіридин-3-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
325		387,3	(1R, 3S)-3-(3-((піразин-2-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
326		389,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
327		389,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
328		389,4	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
329		389,4	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-імідазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
330		390,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
331		390,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
332		390,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,2-оксазол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
333		390,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
334		391,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат

Таблица 3

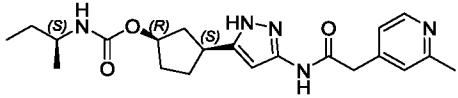
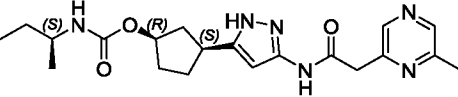
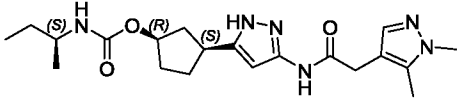
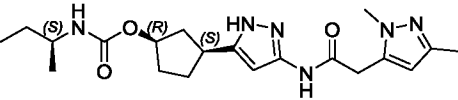
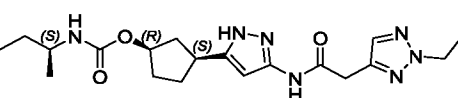
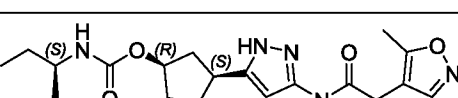
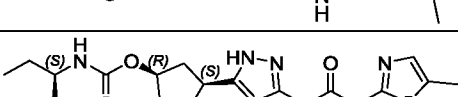
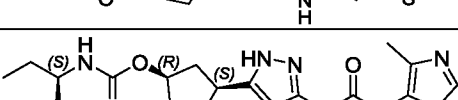
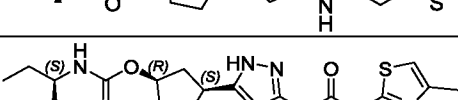
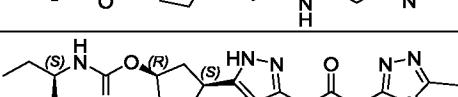
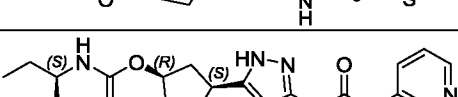
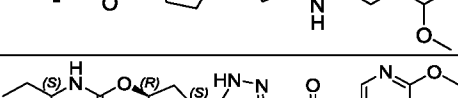
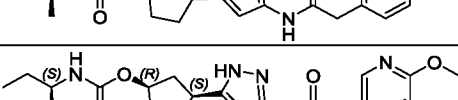
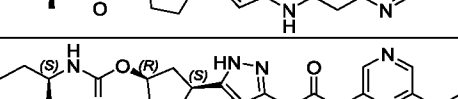
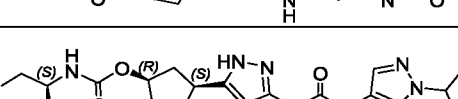
Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
335		400,4	(1R, 3S)-3-(3-((2-метилпіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
336		401,2	(1R, 3S)-3-(3-((6-метилпіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
337		403,4	(1R, 3S)-3-(3-((1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
338		403,4	(1R, 3S)-3-(3-((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
339		404,1	(1R, 3S)-3-(3-((2-етил-2H-1,2,3-триазол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
340		404,4	(1R, 3S)-3-(3-((3,5-диметил-1,2-оксазол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
341		406,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
342		406,2	(1R, 3S)-3-(3-((4-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
343		406,2	(1R, 3S)-3-(3-((4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
344		407,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
345		416,4	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
346		416,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
347		417,1	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
348		417,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
349		417,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат

Таблица 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
350		418,2	(1R, 3S)-3-[3-{{{1-(пропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
351		419,4	(1R, 3S)-3-[3-{{{3-метокси-1-метил-1H-піразол-4-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
352		420,3	(1R, 3S)-3-[3-{{{2,4-диметил-1,3-тіазол-5-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
353		422,4	(1R, 3S)-3-[3-{{{5-метокси-1,3-тіазол-2-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
354		426,3	(1R, 3S)-3-[3-{{{імідазо[1,2-а]піримідин-2-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
355		431,3	(1R, 3S)-3-[3-{{{імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-6-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
356		432,2	(1R, 3S)-3-[5-{{{1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-5-іл}карбоніл}аміно}-1H-піразол-3-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
357		440,4	(1R, 3S)-3-[3-{{{7-метилімідазо[1,2-а]піримідин-2-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
358		446,4	(1R, 3S)-3-[3-{{{2,5-диметоксипіридин-4-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
359		446,3	(1R, 3S)-3-[3-{{{2-метилімідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазол-6-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
360		454,4	(1R, 3S)-3-[3-{{{5-(трифлуорметил)піридин-2-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
361		454,4	(1R, 3S)-3-[3-{{{2-метил-1-оксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-4-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
362		455,1	(1R, 3S)-3-[3-{{{6-(трифлуорметил)піразин-2-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
363		455,3	(1R, 3S)-3-[3-{{{5-(трифлуорметил)піразин-2-іл}ацетил}аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
364		456,3	(1R, 3S)-3-[3-({[4-(диметилкарбамоїл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
365		457,4	(1R, 3S)-3-[3-({[1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
366		458,1	(1R, 3S)-3-[3-({[1-(2,2,2-трифлуоретил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
367		460,4	(1R, 3S)-3-[3-({[2-етилімідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазол-6-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
368		462,3	(1R, 3S)-3-[3-({[2-(ξ-метилсульфонімідоїл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат - Ізомер А
369		462,3	(1R, 3S)-3-[3-({[2-(ξ-метилсульфонімідоїл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат - Ізомер В
370		463,4	(1R, 3S)-3-[3-({[2-(метилсульфоніл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
371		477,3	(1R, 3S)-3-[3-({[5-метил-2-(метилсульфоніл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
372		477,3	(1R, 3S)-3-[3-({[3-метил-2-(метилсульфоніл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
373		478,4	(1R, 3S)-3-[3-({[2-метил-5-(метилсульфоніл)піридин-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
374		477,9	(1R, 3S)-3-[3-({[2-(метилсульфамоїл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
375		494,4	(1R, 3S)-3-[3-({[2-метокси-5-(метилсульфоніл)піридин-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
376		507,3	(1R, 3S)-3-[5-({[4-(метоксиметил)-2-(метилсульфоніл)феніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-3-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
377		516,3	(1R, 3S)-3-[3-({[1-метил-3-(метилсульфоніл)-1H-індол-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (2S)-бутан-2-ілкарбамат
378		393,3	(1R, 3S)-3-(3-({[1-метил-1H-піразол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-1-флуорпропан-2-іл]карбамат
379		394,4	(1R, 3S)-3-(3-({[5-метил-1,3-оксазол-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-1-флуорпропан-2-іл]карбамат
380		407,3	(1R, 3S)-3-(3-({[1-метил-1H-піразол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S, 3R)-3-флуорбутан-2-іл]карбамат
381		407,3	(1R, 3S)-3-(3-({[1-метил-1H-піразол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S*, 3S*)-3-флуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
382		407,4	(1R, 3S)-3-(3-({[1-метил-1H-піразол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S*, 3S*)-3-флуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
383		408,3	(1R, 3S)-3-(3-({[5-метил-1,3-оксазол-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S, 3R)-3-флуорбутан-2-іл]карбамат
384		434,4	(1R, 3S)-3-(3-({[2-метоксипіридин-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S*, 3S*)-3-флуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
385		434,4	(1R, 3S)-3-(3-({[2-метоксипіридин-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S*, 3S*)-3-флуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
386		425,4	(1R, 3S)-3-(3-({[1-метил-1H-піразол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4-дифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
387		425,4	(1R, 3S)-3-(3-({[1-метил-1H-піразол-4-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-4,4-дифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
388		436,4	(1R, 3S)-3-(3-[[6-метилпіридин-3-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-3,3-дифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
389		436,4	(1R, 3S)-3-(3-[[6-метилпіридин-3-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-3,3-дифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
390		442,4	(1R, 3S)-3-(3-[[2-метил-1,3-тіазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-3,3-дифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
391		442,2	(1R, 3S)-3-(3-[[2-метил-1,3-тіазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-3,3-дифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
392		452,3	(1R, 3S)-3-(3-[[2-метоксипіридин-4-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-3,3-дифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
393		452,3	(1R, 3S)-3-(3-[[2-метоксипіридин-4-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-3,3-дифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
394		443,4	(1R, 3S)-3-(3-[[1-метил-1H-піразол-4-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2R)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат
395		444,3	(1R, 3S)-3-(3-[[4-метил-1,3-оксазол-2-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2R)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат
396		444,3	(1R, 3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-1,1,1-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
397		444,3	(1R, 3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-1,1,1-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
398		454,4	(1R, 3S)-3-(3-[[6-метилпіридин-3-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-1,1,1-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
399		454,4	(1R, 3S)-3-(3-[[6-метилпіридин-3-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-1,1,1-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В

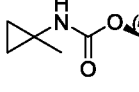
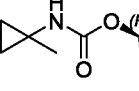
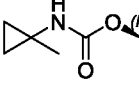
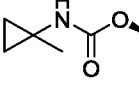
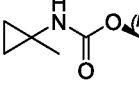
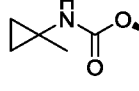
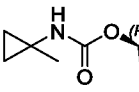
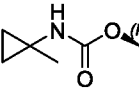
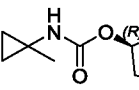
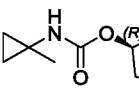
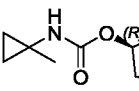
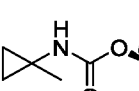
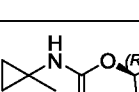
Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
400		457,4	(1R, 3S)-3-(3-((1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
401		457,4	(1R, 3S)-3-(3-((1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
402		459,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2R)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат
403		460,4	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-1,1,1-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
404		460,4	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-1,1,1-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
405		470,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-1,1,1-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
406		470,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-1,1,1-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
407		471,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
408		471,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-(пропан-2-іл)-1H-піразол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
409		486,5	(1R, 3S)-3-{5-[[1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно]-1H-піразол-3-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
410		486,5	(1R, 3S)-3-{5-[[1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно]-1H-піразол-3-іл)циклопентил [(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
411		444,2	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метил[(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
412		444,2	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метил[(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
413		457,4	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метил[(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер А
414		457,4	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил метил[(2ξ)-4,4,4-трифлуорбутан-2-іл]карбамат - Ізомер В
415		390,3	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-2-метилбутил]карбамат
416		404,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-2-метилбутил]карбамат
417		420,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-2-метилбутил]карбамат
418		390,0	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2,2-диметилпропіл)карбамат
419		374,3	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
420		384,3	(1R, 3S)-3-(3-((піридин-2-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
421		387,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
422		388,4	(1R, 3S)-3-(3-((4-метил-1,3-оксазол-2-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
423		390,3	(1R, 3S)-3-(3-((1,3-тіазол-4-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
424		398,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
425		398,4	(1R, 3S)-3-(3-((4-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
426		398,4	(1R, 3S)-3-(3-((6-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
427		398,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
428		399,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метилпіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
429		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-флуорпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
430		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-флуорпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
431		404,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
432		414,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-циклопропіл-1,3-оксазол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
433		414,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
434		414,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
435		416,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-флуор-6-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
436		416,1	(1R, 3S)-3-(3-((1-(пропан-2-іл)-1H-1,2,3-тіазол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
437		418,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-хлорпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
438		432,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-хлор-5-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
439		432,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-хлор-3-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
440		432,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-хлор-4-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
441		432,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-хлор-4-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
442		432,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-хлор-6-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
443		434,4	(1R, 3S)-3-(3-((4-(дифлуорметил)піридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
444		452,4	(1R, 3S)-3-(3-((4-(трифлуорметил)піридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
445		452,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
446		456,0	(1R, 3S)-3-(3-((1-(2,2,2-трифлуоретил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
447		491,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метокси-2-(метилсульфоніл)феніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклопропіл)карбамат
448		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-етилциклопропіл)карбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
449		413,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метилпіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-етилциклопропіл)карбамат
450		429,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-етилциклопропіл)карбамат
451		442,4	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [1-(2,2,2-трифлуоретил)циклопропіл]карбамат
452		452,1	(1R, 3S)-3-(3-((6-метилпіридин-3-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [1-(2,2,2-трифлуоретил)циклопропіл]карбамат
453		456,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [1-(2,2,2-трифлуоретил)циклопропіл]карбамат
454		456,1	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [1-(2,2,2-трифлуоретил)циклопропіл]карбамат
455		467,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метилпіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [1-(2,2,2-трифлуоретил)циклопропіл]карбамат
456		483,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [1-(2,2,2-трифлуоретил)циклопропіл]карбамат
457		485,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [1-(2,2,2-трифлуоретил)циклопропіл]карбамат
458		374,3	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил циклобутилкарбамат
459		403,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (1-метилциклобутил)карбамат
460		387,9	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил циклопентилкарбамат
461		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1R, 2S)-2-метилциклопентил]карбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
462		416,3	(1R, 3S)-3-(3-(((2S)-2-метил-1,3-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1R, 2S)-2-метилциклопентил]карбамат
463		432,3	(1R, 3S)-3-(3-(((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1R, 2S)-2-метилциклопентил]карбамат
464		432,3	(1R, 3S)-3-(3-(((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1S, 2R)-2-метилциклопентил]карбамат
465		374,3	(1R, 3S)-3-(3-(((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (циклопропілметил)карбамат
466		388,4	(1R, 3S)-3-(3-(((1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1S)-1-циклопропілетил]карбамат
467		388,2	(1R, 3S)-3-(3-(((1,2-оксазол-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1R)-1-циклопропілетил]карбамат
468		402,3	(1R, 3S)-3-(3-(((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1S)-1-циклопропілетил]карбамат
469		402,3	(1R, 3S)-3-(3-(((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1R)-1-циклопропілетил]карбамат
470		413,4	(1R, 3S)-3-(3-(((5-метилпіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1S)-1-циклопропілетил]карбамат
471		413,4	(1R, 3S)-3-(3-(((5-метилпіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1R)-1-циклопропілетил]карбамат
472		429,3	(1R, 3S)-3-(3-(((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1R)-1-циклопропілетил]карбамат
473		404,3	(1R, 3S)-3-(3-(((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А
474		404,3	(1R, 3S)-3-(3-(((1,2-оксазол-5-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
475		418,4	(1S, 3R)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А
476		418,4	(1S, 3R)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В
477		418,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А
478		418,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В
479		433,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А
480		433,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В
481		434,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А
482		434,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В
483		442,9	(1R, 3S)-3-(3-((4-метоксифеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А
484		442,9	(1R, 3S)-3-(3-((4-метоксифеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В
485		445,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
486		445,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В
487		447,5	(1R, 3S)-3-(3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А
488		447,5	(1R, 3S)-3-(3-((3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В
489		455,4	(1R, 3S)-3-(3-((3ξ)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А
490		455,4	(1R, 3S)-3-(3-((3ξ)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В
491		455,4	(1R, 3S)-3-(3-((3ξ)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер С
492		455,4	(1R, 3S)-3-(3-((3ξ)-2,3-дигідро-1-бензофуран-3-ілацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер D
493		483,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-(трифлуорметил)піразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А
494		483,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-(трифлуорметил)піразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В
495		485,4	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер А

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
496		485,4	(1R, 3S)-3-([3-((1-метил-5-(трифлуорметил)-1H-піразол-4-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(3ξ)-3-метилтетрагідрофуран-3-іл]карбамат - Ізомер В
497		444,2	(1S, 3R)-3-([3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил]карбамат
498		449,3	(1S, 3R)-3-([3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]карбамат
499		449,3	(1S, 3R)-3-([3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил]карбамат
500		434,3	(1S, 3R)-3-([3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамат
501		443,3	(1S, 3R)-3-([3-((4-метоксифеніл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамат
502		443,3	(1R, 3S)-3-([3-((4-метоксифеніл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамат
503		444,3	(1S, 3R)-3-([3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамат
504		444,3	(1R, 3S)-3-([3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамат
505		449,4	(1R, 3S)-3-([3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамат
506		431,3	(1R, 3S)-3-([3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамат
507		431,4	(1R, 3S)-3-([3-((1-метил-1H-піразол-3-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамат
508		432,3	(1R, 3S)-3-([3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил (4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
509		[M+Na] ⁺ 486,0	(1R, 3S)-3-(3-((2-метокси-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (4-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл)карбамат
510		448,2	(1S, 3R)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3S*, 4R*)-3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл]карбамат - Ізомер А
511		448,2	(1S, 3R)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3S*, 4R*)-3-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл]карбамат - Ізомер В
512		458,3	(1S, 3R)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)карбамат
513		463,4	(1S, 3R)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)карбамат
514		496,4	(1S, 3R)-3-(3-((6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)карбамат
515		463,4	(1S, 3R)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-тетрагідро-2H-піран-3-ілметил]карбамат - Ізомер А
516		463,3	(1S, 3R)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(3ξ)-тетрагідро-2H-піран-3-ілметил]карбамат - Ізомер В
517		401,4	(1R, 3S)-3-(5-((фенілацетил)аміно)-1H-піразол-3-іл)циклопентил [(2S)-1-метоксипропан-2-іл]карбамат
518		421,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-метокси-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-1-метоксипропан-2-іл]карбамат
519		432,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-1-метоксипропан-2-іл]карбамат
520		433,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-1-метоксипропан-2-іл]карбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
521		435,4	(1R, 3S)-3-[5-({[3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл}аміно)-1H-піразол-3-іл]циклопентил [(2S)-1-метоксипропан-2-іл]карбамат
522		438,3	(1R, 3S)-3-(3-({[5-метокси-1,3-тіазол-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2S)-1-метоксипропан-2-іл]карбамат
523		471,3	(1R, 3S)-3-[3-({[5-(трифлуорметил)піразин-2-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-1-метоксипропан-2-іл]карбамат
524		420,0	(1R, 3S)-3-(3-({[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер А
525		420,1	(1R, 3S)-3-(3-({[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер В
526		420,1	(1R, 3S)-3-(3-({[2-метил-1,3-оксазол-5-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер А
527		420,0	(1R, 3S)-3-(3-({[2-метил-1,3-оксазол-5-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер В
528		436,1	(1R, 3S)-3-(3-({[2-метил-1,3-тіазол-5-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер А
529		436,1	(1R, 3S)-3-(3-({[2-метил-1,3-тіазол-5-іл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер В
530		445,4	(1R, 3S)-3-(3-({[4-метоксифеніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер А
531		445,4	(1R, 3S)-3-(3-({[4-метоксифеніл]ацетил}аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер В

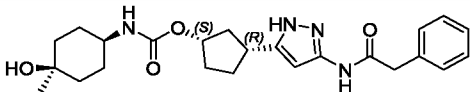
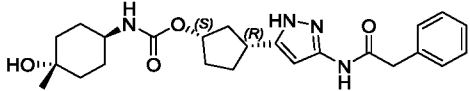
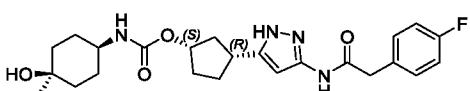
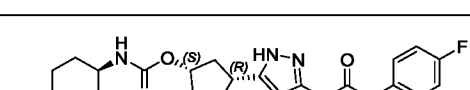
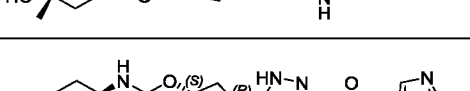
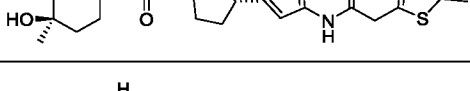
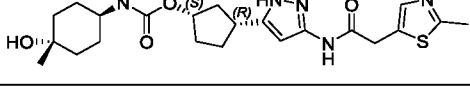
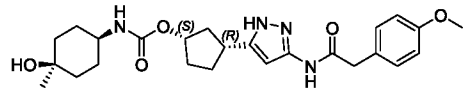
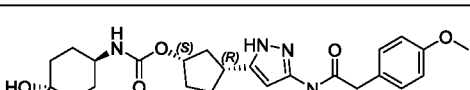
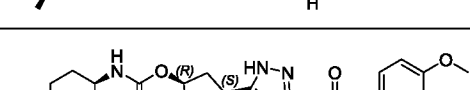
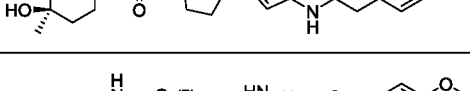
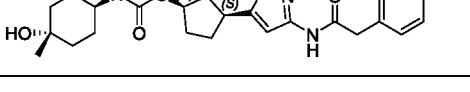
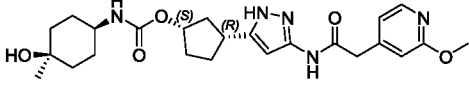
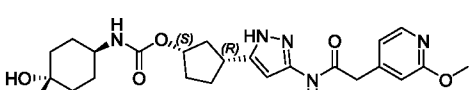
Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
532		446,2	(1R, 3S)-3-(3-[[[(6-метоксипіридин-3-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер А
533		446,2	(1R, 3S)-3-(3-[[[(6-метоксипіридин-3-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2R)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер В
534		446,2	(1R, 3S)-3-(3-[[[(2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер А
535		446,2	(1R, 3S)-3-(3-[[[(2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2R)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер В
536		451,2	(1R, 3S)-3-(3-[[[(3,5-дифлуорфеніл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер А
537		451,2	(1R, 3S)-3-(3-[[[(3,5-дифлуорфеніл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2R)-2-(гідроксиметил)бутил]карбамат - Ізомер В
538		437,3	(1R, 3S)-3-(3-[[[(3,5-дифлуорфеніл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-3-гідрокси-2-метилпропіл]карбамат - Ізомер А
539		437,3	(1R, 3S)-3-(3-[[[(3,5-дифлуорфеніл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2R)-3-гідрокси-2-метилпропіл]карбамат - Ізомер В
540		431,3	(1R, 3S)-3-(3-[[[(4-метоксифеніл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-2-гідроксибутил]карбамат - Ізомер А
541		431,3	(1R, 3S)-3-(3-[[[(4-метоксифеніл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2R)-2-гідроксибутил]карбамат - Ізомер В
542		437,3	(1R, 3S)-3-(3-[[[(3,5-дифлуорфеніл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2S)-2-гідроксибутил]карбамат - Ізомер А
543		437,3	(1R, 3S)-3-(3-[[[(3,5-дифлуорфеніл)ацетил]аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил [(2R)-2-гідроксибутил]карбамат - Ізомер В

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
544		442,4	(1S, 3R)-3-(3-(((2-метилпіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (цис-4-гідроксициклогексил)карбамат
545		442,4	(1S, 3R)-3-(3-(((6-метилпіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (цис-4-гідроксициклогексил)карбамат
546		442,4	(1S, 3R)-3-(3-(((5-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (цис-4-гідроксициклогексил)карбамат
547		442,4	(1S, 3R)-3-(3-(((2-метилпіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (транс-4-гідроксициклогексил)карбамат
548		442,4	(1S, 3R)-3-(3-(((6-метилпіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (транс-4-гідроксициклогексил)карбамат
549		442,4	(1S, 3R)-3-(3-(((5-метилпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (транс-4-гідроксициклогексил)карбамат
550		448,4	(1S, 3R)-3-(3-(((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (цис-4-гідроксициклогексил)карбамат
551		448,4	(1S, 3R)-3-(3-(((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (транс-4-гідроксициклогексил)карбамат
552		458,3	(1S, 3R)-3-(3-(((2-метокіпіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (цис-4-гідроксициклогексил)карбамат
553		458,4	(1S, 3R)-3-(3-(((6-метокіпіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (цис-4-гідроксициклогексил)карбамат
554		458,4	(1S, 3R)-3-(3-(((5-метокіпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (цис-4-гідроксициклогексил)карбамат
555		458,3	(1S, 3R)-3-(3-(((2-метокіпіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (транс-4-гідроксициклогексил)карбамат
556		458,3	(1S, 3R)-3-(3-(((6-метокіпіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (транс-4-гідроксициклогексил)карбамат
557		458,3	(1S, 3R)-3-(3-(((5-метокіпіридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (транс-4-гідроксициклогексил)карбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
558		441,3	(1S, 3R)-3-{3-[(фенілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
559		441,3	(1S, 3R)-3-{3-[(фенілацетил)аміно]-1H-піразол-5-іл}циклопентил (транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
560		459,3	(1S, 3R)-3-{3-[(4-флуорфеніл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
561		459,3	(1S, 3R)-3-{3-[(4-флуорфеніл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
562		462,3	(1S, 3R)-3-{3-[(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
563		462,3	(1S, 3R)-3-{3-[(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
564		471,3	(1S, 3R)-3-{3-[(4-метоксифеніл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
565		471,3	(1S, 3R)-3-{3-[(4-метоксифеніл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
566		471,3	(1R, 3S)-3-{3-[(4-метоксифеніл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
567		471,3	(1R, 3S)-3-{3-[(4-метоксифеніл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
568		472,4	(1S, 3R)-3-{3-[(2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
569		472,4	(1S, 3R)-3-{3-[(2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
570		472,4	(1S, 3R)-3-{3-[(6-метоксипіридин-3-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
571		472,4	(1S, 3R)-3-{3-[(6-метоксипіридин-3-іл)ацетил]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
572		477,3	(1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (цис-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
573		477,3	(1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (транс-4-гідрокси-4-метилциклогексил)карбамат
574		437,3	(1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамат
575		449,3	(1S, 3R)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(цис-3-гідроксициклобутил)метил]карбамат
576		449,4	(1S, 3R)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(транс-3-гідроксициклобутил)метил]карбамат
577		482,3	(1S, 3R)-3-(3-((6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(транс-3-гідроксициклобутил)метил]карбамат
578		449,3	(1S, 3R)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1R, 2R)-2-(гідроксиметил)циклопропіл]метил}карбамат
579		449,3	(1S, 3R)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1S, 2S)-2-(гідроксиметил)циклопропіл]метил}карбамат
580		482,3	(1S, 3R)-3-(3-((6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1S, 2S)-2-(гідроксиметил)циклопропіл]метил}карбамат
581		499,2	(1S, 3R)-3-(3-((2-метокіпіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1-ацетилпіперидин-4-іл)метил]карбамат
582		504,3	(1S, 3R)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(1-ацетилпіперидин-4-іл)метил]карбамат
583		492,1	(1S, 3R)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил [(2ξ)-4-метил-5-оксоморфолін-2-іл]метил}карбамат - Ізомер А

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
584		492,0	(1S, 3R)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2-метил-5-оксоморфолін-2-іл]метил}карбамат - Ізомер В
585		372,9	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-імідазол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
586		374,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
587		386,9	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
588		408,9	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
589		388,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат - Ізомер А
590		388,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат - Ізомер В
591		399,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метилпіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
592		415,4	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
593		417,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-(2-метоксиетил)-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
594		417,3	(1R, 3S)-3-(3-((1-(2-метоксиетил)-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
595		417,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
596		430,4	(1R, 3S)-3-{3-[[1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-5-іл]карбоніл]аміно}-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S)-2-метилазетидин-1-карбоксилат
597		402,3	(1R, 3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2ξ)-2-етилазетидин-1-карбоксилат - Ізомер А
598		402,3	(1R, 3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2ξ)-2-етилазетидин-1-карбоксилат - Ізомер В
599		402,1	(1R, 3S)-3-(3-[[5-метил-1,3-оксазол-2-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2ξ)-2-етилазетидин-1-карбоксилат - Ізомер А
600		402,1	(1R, 3S)-3-(3-[[5-метил-1,3-оксазол-2-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2ξ)-2-етилазетидин-1-карбоксилат - Ізомер В
601		413,3	(1R, 3S)-3-(3-[[5-метилпіразин-2-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат
602		429,3	(1R, 3S)-3-(3-[[5-метоксипіразин-2-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил 2,2-диметилазетидин-1-карбоксилат
603		416,3	(1R, 3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2ξ)-2-етил-2-метилазетидин-1-карбоксилат - Ізомер А
604		416,4	(1R, 3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2ξ)-2-етил-2-метилазетидин-1-карбоксилат - Ізомер В
605		401,4	(1R, 3S)-3-(3-[[1-метил-1H-піразол-4-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S, 4S)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат
606		402,1	(1R, 3S)-3-(3-[[5-метил-1,3-оксазол-2-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2S, 4S)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат
607		402,3	(1R, 3S)-3-(3-[[3-метил-1,2-оксазол-5-іл]ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл}циклопентил (2R, 4S)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
608		413,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метилпіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 4S)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат
609		428,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R, 4R)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат
610		429,3	(1R, 3S)-3-(3-((5-метоксипіразин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 4S)-2,4-диметилазетидин-1-карбоксилат
611		430,3	(1S, 3R)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R, 3S)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
612		430,4	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
613		430,4	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R, 3S)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
614		430,4	(1S, 3R)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
615		430,4	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
616		430,4	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R, 3S)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
617		435,0	(1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-гідрокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
618		418,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
619		443,9	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
620		444,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R, 3S)-3-метокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат

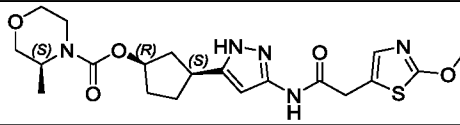
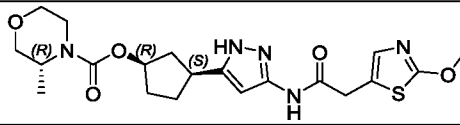
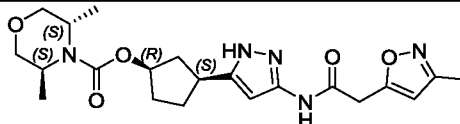
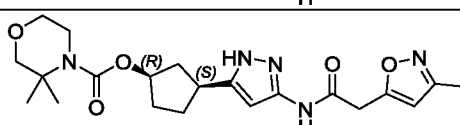
Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
621		443,9	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-метокси-2-метилазетидин-1-карбоксилат
622		418,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-гідрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
623		434,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метил-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-гідрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
624		444,3	(1S, 3R)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-гідрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
625		444,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метоксипіридин-4-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-гідрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
626		444,3	(1S, 3R)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-гідрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
627		444,3	(1R, 3S)-3-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 3R)-3-гідрокси-2,3-диметилазетидин-1-карбоксилат
628		388,1	(1R, 3S)-3-(3-((1,2-оксазол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат
629		388,1	(1R, 3S)-3-(3-((1,3-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат
630		398,3	(1R, 3S)-3-(3-((піридин-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат
631		401,4	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат
632		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат
633		401,9	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R)-2-метилпіролідин-1-карбоксилат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
634		402,1	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,2-оксазол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат
635		402,1	(1R, 3S)-3-(3-((5-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат
636		402,3	(1R, 3S)-3-(3-((4-метил-1,3-оксазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат
637		418,4	(1R, 3S)-3-(3-((4-метил-1,3-тіазол-2-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилпіролідін-1-карбоксилат
638		416,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S, 5S)-2,5-диметилпіролідін-1-карбоксилат
639		415,4	(1R, 3S)-3-(3-((1-метил-1H-піразол-3-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 2,2-диметилпіролідін-1-карбоксилат
640		415,9	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2S)-2-метилпіперидин-1-карбоксилат
641		416,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (2R)-2-метилпіперидин-1-карбоксилат
642		418,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (3S)-3-метилморфолін-4-карбоксилат
643		418,4	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (3R)-3-метилморфолін-4-карбоксилат
644		449,2	(1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (3S)-3-метилморфолін-4-карбоксилат
645		449,2	(1R, 3S)-3-(3-((3,5-дифлуорфеніл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (3R)-3-метилморфолін-4-карбоксилат

Таблиця 3

Приклад No	Структура	PX-MC [M+H] ⁺	Назва за IUPAC
646		450,1	(1R, 3S)-3-(3-((2-метокси-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (3S)-3-метилморфолін-4-карбоксилат
647		450,3	(1R, 3S)-3-(3-((2-метокси-1,3-тіазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (3R)-3-метилморфолін-4-карбоксилат
648		432,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил (3S, 5S)-3,5-диметилморфолін-4-карбоксилат
649		432,3	(1R, 3S)-3-(3-((3-метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил)аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил 3,3-диметилморфолін-4-карбоксилат

Біохімічні аналізи

Аналіз щодо зсуву рухливості CDK2/повної довжини цикліну E1

- Метою аналізу CDK2/циклін E1 є оцінити інгібування (% інгібування, K_{iapp} та K_i значень) в присутності низькомолекулярних інгібіторів з використанням флюоресцентного аналізу на основі зсуву мікрофлюїдної рухливості. CDK2/повної довжини циклін E1 каталізує продукування АДФ з АТФ, що супроводжує фосфорильне перенесення на субстратний пептид FL-Пептид-18 (5-FAM-QSPKKG-CONH₂, CPC Scientific, Sunnyvale, CA) (SEQ ID NO:1). Аналіз щодо зсуву рухливості електрофоретично відокремлює флуоресцентно мічені пептиди (субстрат та фосфорильований продукт) після кіназної реакції. Вимірюють як субстрат, так і продукт та співвідношення даних значень використовують для обчислення % перетворення субстрату в продукт з використанням рідера LabChip EZ. Ферментний комплекс немутантного типу CDK2/немутантного типу повної довжини циклін E1 вироблявся власноруч (бакуловірусна експресія, LJIC-2080/LJIC-2103) та фосфорильовані ферментним комплексом CDK7/циклін H1/Mat1 з CDK2:CDK7 зі співвідношенням 50:1 (концентрування мг/мл) в присутності 10 mM MgCl₂ та 5 mM АТФ при кімнатній температурі протягом однієї години. Типові реакційні розчини (50 мкл кінцевого реакційного об'єму) містили 2 % ДМСО ($\pm$ інгібітор), 4 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 150 мкМ АТФ (АТФ $K_m=67,4$ мкМ), 0,005 % Tween-20, 3 мкМ FL-Пептид-18, та 0,36 нМ (каталітично компетентний активний сайт) фосфорильованого ферментним комплексом немутантного типу повної довжини CDK2/циклін E1 в 25 mM буфера HEPES з pH 7,15. Аналіз ініціювали додаванням АТФ, після п'ятнадцятихвилинного попереднього інкубування ферменту та інгібітору при кімнатній температурі до реакційної суміші. Реакцію зупиняли через 45 хвилин при кімнатній температурі додаванням 50 мкл 80 mM ЕДТО. Визначення K_i були зроблені з графіку даних рівняння Моррісона сильнозв'язаного конкурентного інгібування щодо концентрації ферменту як змінної^{1, 2}.

Аналіз щодо зсуву рухливості GSK3 β (GSK3 β)

- Метою аналізу GSK3 β є оцінити інгібування (% інгібування, K_{iapp} та K_i значень) в присутності низькомолекулярних інгібіторів з використанням флюоресцентного аналізу на основі зсуву мікрофлюїдної рухливості. GSK3 β каталізує продукування АДФ з АТФ, що супроводжує фосфорильне перенесення на субстратний пептид FL-Пептид-15 (5-FAM-KRREILSRPPpSYR-COOH, CPC Scientific, Sunnyvale, CA) (SEQ ID NO:2). Аналіз щодо зсуву рухливості електрофоретично відокремлює флуоресцентно мічені пептиди (субстрат та фосфорильований продукт) після кіназної реакції. Вимірюють як субстрат, так і продукт, та співвідношення даних значень використовують для обчислення % перетворення субстрату в продукт з використанням рідера LabChip EZ. Активний GSK3 β (H350L) був придбаний в Upstate/Millipore. Типові реакційні розчини (50 мкл кінцевого реакційного об'єму) містили 2 % ДМСО ($\pm$ інгібітор), 4 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 40 мкМ АТФ (АТФ $K_m=9,43$ мкМ), 0,005 % Tween-20, 2 мкМ FL-Пептид-15, та 0,6 нМ GSK3 β в 25 mM буфера HEPES з pH 7,5. Аналіз ініціювали додаванням АТФ, після 15-хвилинного попереднього інкубування ферменту та інгібітору при кімнатній температурі до реакційної суміші. Реакцію зупиняли через 30 хвилин при кімнатній температурі додаванням 50 мкл 80 mM

ЕДТО. Визначення K_i були зроблені з графіку даних рівняння Моррісона сильнозв'язаного конкурентного інгібування щодо концентрації ферменту як змінної. Дивіться [Morrison, J. F. (1969) Kinetics of the reversible inhibition of enzyme catalysed reactions by tight-binding inhibitors, *Biochimica et biophysica acta* 185, 269-286; Murphy, D. J. (2004) Determination of accurate K_i values for tight binding enzyme inhibitors: an in silico study of experimental error and assay design, *Analytical biochemistry* 327, 61-67].

Аналіз щодо зсуву рухливості CDK4/циклін D₁

Метою аналізу CDK4/циклін D₁ є оцінити інгібування (% інгібування, K_{iapp} та K_i значень) в присутності низькомолекулярних інгібіторів з використанням флуоресцентного аналізу на основі зсуву мікрофлюїдної рухливості. CDK4/циклін D₃ каталізує продукування АДФ з АТФ, що супроводжує фосфорильне перенесення на субстратний пептид 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO:3). Аналіз щодо зсуву рухливості електрофоретично відокремлює флуоресцентно мічені пептиди (субстрат та фосфорильований продукт) після кінзної реакції. Вимірюють як субстрат, так і продукт, та співвідношення даних значень використовують для обчислення % перетворення субстрату в продукт з використанням рідера LabChip EZ. Типові реакційні розчини містили 2 % ДМСО ($\pm$ інгібітор), 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 3,5 mM АТФ, 0,005 % TW-20, 3 мкМ 5-FAM-Dyrktide, 3 нМ (активні сайти) активованої CDK4/циклін D₁ в 40 mM буфера HEPES при pH 7,5.

Визначення інгібітора K_i для активованої CDK4/циклін D₁ (2007 E1/2008+PO4) ініціювали додаванням АТФ (50 мкл кінцевого реакційного об'єму) після вісімнадцятихвилинного попереднього інкубування ферменту та інгібітору при 22 °C до реакційної суміші. Реакцію зупиняли через 195 хвилин додаванням 50 мкл 30 mM ЕДТО. Визначення K_i були зроблені з графіку фракційної швидкості як функції концентрації інгібітору, пристосованої до рівняння Моррісона з концентрацією ферменту як змінної.

Аналіз щодо зсуву рухливості CDK6/циклін D₃

Метою аналізу CDK6/циклін D₃ є оцінити інгібування (% інгібування, K_{iapp} і K_i значень) в присутності низькомолекулярних інгібіторів з використанням флуоресцентного аналізу на основі зсуву мікрофлюїдної рухливості. CDK6/циклін D₃ каталізує продукування АДФ з АТФ, що супроводжує фосфорильне перенесення на субстратний пептид 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO:3). Аналіз щодо зсуву рухливості електрофоретично відокремлює флуоресцентно мічені пептиди (субстрат та фосфорильований продукт) після кінзної реакції. Вимірюють як субстрат, так і продукт, та співвідношення даних значень використовують для обчислення % перетворення субстрату в продукт з використанням рідера LabChip EZ. Типові реакційні розчини містили 2 % ДМСО ($\pm$ інгібітор), 2 % гліцерину, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 3,5 mM АТФ, 0,005 % Tween 20 (TW-20), 3 мкМ 5-FAM-Dyrktide, 4 нМ (активні сайти) активованої CDK6/циклін D₃ в 40 mM буфері HEPES з pH 7,5.

Визначення інгібітора K_i для активованої CDK6/циклін D₃ (LJIC-2009G1/2010+PO4) ініціювали додаванням АТФ (50 мкл кінцевого реакційного об'єму) після вісімнадцятихвилинного попереднього інкубування ферменту та інгібітору при 22 °C до реакційної суміші. Реакцію зупиняли через 95 хвилин додаванням 50 мкл 30 mM ЕДТО. Визначення K_i були зроблені з графіку фракційної швидкості як функції концентрації інгібітору, пристосованої до рівняння Моррісона з концентрацією ферменту як змінної.

Щодо відповідності даних щільного зв'язування інгібіторів, отриманих за допомогою аналізів щодо зсуву рухливості CDK4 та CDK6, рівняння та принципи є отриманими з Morrison, J. F. (1969) Kinetics of the reversible inhibition of enzyme catalysed reactions by tight binding inhibitors, *Biochimica et biophysica acta* 185, 269-286; та Murphy, D. J. (2004) Determination of accurate K_i values for tight binding enzyme inhibitors: an in silico study of experimental error and assay design, *Analytical biochemistry* 327, 61-67.

Дані біологічної активності

Дані біологічної активності для ілюстративних сполук за винаходом є представленими в таблиці 4 нижче.

Таблица 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K_i (нМ)	GSK3 β K_i (нМ)
1	0,55	26,18
2	0,31	40,43
3	0,34	10,04
4	0,10	109,99
5	0,40	39,40

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3β K _i (нМ)
6	0,38	32,29
7	0,61	
8	0,50	666,56
9	1,14	>95,31
10	0,25	100,53
11	0,32	36,21
12	0,13	4,86
13	1,16	537,81
14	0,27	293,53
15	0,17	29,30
16	0,37	51,67
17	0,33	65,76
18	0,17	
19	0,17	20,83
20	0,21	27,85
21	0,25	4,20
22	0,23	>190,72
23	0,11	2,45
24	0,26	20,55
25	2,70	135,07
26	0,21	13,69
27	0,24	3,57
28	0,18	4,50
29	0,16	19,73
30	0,16	20,55
31	0,16	45,12
32	0,36	35,67
33	0,17	26,35
34	0,33	31,21
35	0,22	12,49
36	0,17	21,26
37	0,19	23,39
38	0,18	69,70
39	0,14	23,95
40	0,24	64,47
41	0,20	342,89
42	0,05	34,42
43	0,04	45,43
44	0,21	47,75
45	0,11	61,35
46	0,18	20,56
47	0,11	10,16
48	0,17	9,58
49	0,19	
50	0,17	116,87
51	0,20	54,01
52	0,20	10,91
53	0,10	45,70
54	0,24	9,25
55	0,10	10,37
56	0,25	42,81
57	3,54	
58	0,21	9,86
59	0,15	2,89
60	0,33	92,52

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3β K _i (нМ)
61	0,11	42,27
62	0,21	24,01
63	1,25	
64	0,14	18,73
65	2,21	
66	0,17	17,88
67	1,50	
68	0,36	16,30
69	4,26	
70	0,35	31,34
71	1,01	33,82
72	0,15	12,81
73	2,31	
74	0,30	13,21
75	0,26	9,59
76	0,10	4,96
77	0,39	19,72
78	0,15	8,90
79	0,54	16,46
80	0,15	8,85
81	1,48	32,94
82	0,19	12,61
83	0,69	33,29
84	0,10	12,03
85	1,06	
86	0,25	12,89
87	1,32	
88	0,15	
89	0,85	
90	0,23	2,36
91	0,09	28,14
92	0,10	16,59
93	0,22	7,64
94	0,15	
95	0,25	32,23
96	2,05	
97	0,39	18,00
98	0,33	21,59
99	0,09	
100	0,43	41,69
101	0,28	20,91
102	0,39	9,90
103	1,37	>47,63
104	0,17	>47,63
105	0,47	>47,63
106	0,76	
107	0,19	27,09
108	0,15	38,75
109	0,68	39,20
110	0,29	
111	0,38	771,75
112	0,15	40,19
113	0,16	11,10
114	0,19	5,65
115	0,23	

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3β K _i (нМ)
116	0,13	8,86
117	0,14	15,91
118	0,22	17,78
119	0,13	19,28
120	0,09	34,89
121	0,08	19,36
122	0,22	12,73
123	0,13	8,87
124	0,19	80,65
125	0,34	
126	0,27	26,56
127	0,23	20,12
128	0,15	55,36
129	0,20	31,57
130	0,25	
131	0,20	
132	0,19	
133	0,11	7,00
134	0,12	7,12
135	0,19	11,72
136	0,22	8,22
137	0,09	6,07
138	0,23	7,06
139	0,21	8,48
140	0,19	15,27
141	0,08	5,75
142	0,22	17,74
143	0,25	15,82
144	0,10	1,26
145	0,12	0,95
146	0,07	3,47
147	0,25	6,87
148	0,24	5,57
149	0,06	5,58
150	0,25	8,35
151	0,15	3,89
152	1,06	
153	0,22	9,15
154	1,77	
155	0,13	1,63
156	2,21	
157	1,86	
158	0,17	0,78
159	3,63	
160	0,15	1,72
161	0,15	5,93
162	3,01	
163	0,32	16,64
164	0,72	44,74
165	2,28	
166	0,40	24,29
167	1,40	33,85
168	0,36	25,84
169	1,63	29,63
170	1,37	>190,72

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3β K _i (нМ)
171	1,73	18,22
172	1,20	101,69
173	2,29	>190,72
174	3,00	>95,33
175	0,82	39,66
176	2,50	46,08
177	0,43	19,04
178	1,10	21,38
179	0,54	13,50
180	0,81	>95,33
181	3,91	>190,72
182	0,82	90,62
183	3,68	>95,33
184	1,35	>95,33
185	0,71	13,02
186	1,03	9,64
187	4,59	23,93
188	0,44	9,32
189	0,38	11,41
190	0,81	26,12
191	3,33	
192	0,70	>190,72
193	0,41	
194	0,80	
195	4,39	
196	1,44	
197	0,49	>190,72
198	0,28	52,14
199	3,45	
200	2,87	
201	1,91	
202	1,85	
203	0,29	34,19
204	1,13	
205	0,76	97,69
206	1,22	>95,33
207	0,66	
208	3,18	
209	1,21	
210	3,80	
211	4,87	
212	0,67	77,19
213	0,32	183,00
214	0,37	131,31
215	1,26	
216	0,86	28,16
217	2,22	
218	2,09	30,64
219	3,81	
220	3,26	
221	1,73	
222	2,93	
223	2,33	
224	0,31	
225	2,67	

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3 β K _i (нМ)
226	3,72	131,65
227	1,21	18,92
228	1,84	
229	2,06	
230	1,55	48,59
231	1,18	15,57
232	1,54	34,13
233	0,85	43,44
234	4,11	
235	2,33	
236	3,16	
237	0,64	5,23
238	1,13	14,73
239	1,15	9,44
240	0,73	16,08
241	1,04	13,36
242	0,81	9,70
243	0,75	5,35
244	0,57	3,70
245	0,53	19,18
246	3,29	
247	1,36	12,15
248	2,41	
249	2,32	
250	1,62	27,37
251	1,83	
252	1,39	10,56
253	1,26	28,80
254	2,17	
255	1,69	
256	2,58	
257	4,20	
258	0,74	10,69
259	0,68	17,38
260	2,89	
261	1,00	121,36
262	0,64	>47,63
263	0,52	31,91
264	1,83	
265	1,91	
266	0,39	32,63
267	3,02	
268	0,97	
269	1,68	
270	0,86	39,88
271	1,57	
272	2,63	40,85
273	3,08	
274	2,62	
275	0,49	53,15
276	0,64	33,09
277	0,98	
278	0,52	56,69
279	0,32	53,18
280	2,12	

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3β K _i (нМ)
281	0,33	24,42
282	2,34	
283	4,60	
284	0,60	
285	3,97	
286	4,14	
287	2,26	
288	0,39	
289	0,49	10,63
290	1,45	
291	0,43	>47,63
292	0,86	
293	0,85	>95,31
294	0,62	31,97
295	0,38	56,13
296	0,30	
297	1,17	
298	0,68	72,02
299	0,26	29,89
300	0,65	
301	0,55	
302	0,50	
303	0,33	
304	1,41	
305	0,52	
306	1,09	
307	0,73	
308	0,30	89,06
309	1,55	
310	0,69	
311	0,36	
312	0,43	
313	0,63	
314	0,41	40,58
315	0,65	132,72
316	1,30	
317	0,26	45,99
318	0,53	
319	0,39	123,24
320	2,95	
321	0,63	>190,68
322	0,93	81,21
323	1,07	74,13
324	0,54	94,28
325	0,81	54,02
326	1,17	72,42
327	0,44	57,75
328	1,77	
329	1,02	107,07
330	0,55	85,98
331	1,49	
332	1,05	61,28
333	0,41	63,16
334	1,60	
335	0,41	23,86

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3 β K _i (нМ)
336	0,39	53,47
337	0,58	94,93
338	1,58	94,40
339	0,66	
340	2,24	
341	0,64	
342	0,74	40,03
343	0,77	26,14
344	0,58	
345	2,66	
346	0,26	10,74
347	0,37	45,60
348	0,59	54,15
349	0,40	57,31
350	3,45	
351	2,77	
352	0,82	58,42
353	0,50	29,47
354	3,74	
355	1,13	18,13
356	0,67	148,05
357	4,08	
358	1,65	
359	0,39	28,46
360	1,46	
361	0,94	25,61
362	0,84	
363	0,35	52,03
364	0,82	59,92
365	2,08	
366	1,79	
367	0,27	23,52
368	0,41	
369	0,84	
370	0,28	50,81
371	0,32	160,53
372	0,85	114,62
373	0,47	74,30
374	0,32	10,83
375	0,31	115,98
376	0,40	99,35
377	1,14	
378	0,83	
379	3,05	
380	0,63	
381	3,11	
382	0,77	74,18
383	1,34	43,17
384	1,24	
385	0,52	25,86
386	0,66	45,93
387	0,30	
388	2,34	36,88
389	0,83	18,31
390	3,74	

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3 β K _i (нМ)
391	1,38	37,96
392	3,14	
393	0,97	34,05
394	0,42	42,71
395	1,43	
396	2,10	139,07
397	1,87	155,22
398	0,65	44,11
399	0,47	68,80
400	1,29	
401	0,34	32,95
402	1,54	
403	1,76	76,11
404	1,38	84,27
405	1,37	97,90
406	1,81	73,33
407	1,16	
408	0,29	17,91
409	4,15	
410	0,42	55,54
411	2,58	
412	0,19	
413	0,44	14,69
414	0,42	3,44
415	1,48	26,45
416	2,27	
417	0,81	12,56
418	2,69	
419	0,36	
420	0,54	
421	0,94	
422	0,55	
423	0,60	
424	0,51	14,40
425	1,05	
426	0,53	17,04
427	1,78	
428	0,40	30,11
429	1,15	
430	1,14	
431	1,19	
432	1,25	
433	0,50	17,12
434	0,48	39,83
435	1,49	
436	3,30	
437	0,51	15,87
438	2,50	
439	2,37	
440	1,47	
441	1,42	
442	0,37	
443	0,36	
444	1,41	
445	0,60	

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3β K _i (нМ)
446	1,70	
447	0,36	>47,63
448	0,29	
449	0,39	
450	0,38	
451	0,46	
452	0,51	
453	0,29	
454	0,48	
455	0,47	21,28
456	0,38	
457	0,38	
458	3,07	
459	0,32	
460	1,62	39,91
461	1,75	
462	1,74	
463	0,55	28,32
464	2,63	
465	1,95	
466	1,02	
467	1,20	
468	0,35	
469	0,31	
470	0,83	
471	1,43	
472	1,17	
473	0,36	66,25
474	0,44	
475	0,83	23,95
476	0,45	30,89
477	1,04	59,19
478	1,13	
479	0,89	
480	2,01	
481	0,53	44,64
482	0,55	36,16
483	0,32	
484	0,32	30,32
485	1,41	
486	1,46	
487	0,67	>47,63
488	1,40	
489	3,71	
490	3,68	
491	3,87	
492	2,39	
493	0,98	156,95
494	1,02	53,29
495	1,79	
496	2,25	
497	4,38	
498	4,28	
499	2,55	
500	2,36	

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3β K _i (нМ)
501	1,43	12,54
502	3,71	
503	2,13	
504	3,64	
505	1,60	
506	0,76	77,63
507	3,69	
508	1,46	
509	0,50	30,23
510	0,19	13,98
511	1,52	4,74
512	3,20	
513	3,19	
514	2,78	
515	1,25	11,30
516	3,24	
517	1,29	
518	1,43	
519	0,56	
520	2,88	
521	1,95	
522	3,05	
523	2,49	
524	1,69	10,88
525	1,24	7,01
526	3,95	
527	2,63	
528	1,11	3,60
529	0,73	3,92
530	2,03	
531	1,51	
532	0,89	2,97
533	0,77	1,41
534	0,85	4,63
535	1,21	3,80
536	2,07	
537	1,34	10,73
538	2,72	
539	2,35	
540	2,65	
541	1,85	
542	2,41	
543	1,96	
544	0,54	1,96
545	0,39	2,20
546	1,85	3,51
547	0,61	3,62
548	0,39	2,10
549	0,90	3,24
550	0,36	3,12
551	0,34	2,94
552	0,29	2,41
553	0,41	1,90
554	1,76	5,11
555	0,37	3,58

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3 β K _i (нМ)
556	0,46	1,85
557	1,01	2,60
558	0,41	18,59
559	1,44	8,58
560	0,60	9,84
561	1,80	
562	0,43	4,85
563	1,80	4,35
564	0,37	10,07
565	1,24	4,07
566	0,79	37,61
567	1,61	
568	0,41	5,12
569	1,25	4,31
570	0,35	3,29
571	1,08	2,28
572	0,37	24,23
573	0,83	14,08
574	4,07	
575	2,28	
576	1,99	
577	3,36	
578	3,64	
579	2,41	
580	3,38	
581	2,62	
582	2,23	
583	2,71	
584	3,84	
585	2,57	
586	0,88	51,55
587	2,77	
588	0,75	
589	0,59	18,16
590	2,86	
591	1,67	
592	2,27	
593	2,21	
594	0,62	14,35
595	1,52	
596	1,75	
597	0,54	20,86
598	0,78	16,39
599	1,38	
600	2,12	
601	0,39	7,32
602	0,30	
603	0,07	13,82
604	0,08	5,00
605	0,32	9,89
606	0,63	11,50
607	1,90	
608	1,11	
609	4,81	
610	1,04	

Таблиця 4

Приклад No.	CDK2/циклін E ₁ K _i (нМ)	GSK3 β K _i (нМ)
611	1,67	13,94
612	0,45	8,01
613	2,98	
614	1,66	6,58
615	1,99	
616	0,28	4,05
617	0,27	7,18
618	0,78	8,57
619	0,42	5,75
620	3,91	
621	0,36	2,77
622	4,00	
623	1,17	6,31
624	4,18	16,26
625	0,45	4,97
626	4,73	
627	0,51	2,76
628	0,92	20,77
629	0,40	10,58
630	1,43	
631	1,12	11,78
632	0,36	12,67
633	2,11	
634	0,99	14,37
635	0,53	16,29
636	0,83	
637	1,47	
638	0,28	14,94
639	0,47	6,34
640	0,48	13,27
641	0,59	14,45
642	1,37	10,33
643	1,84	
644	0,33	8,71
645	0,37	7,23
646	1,03	5,18
647	1,08	3,39
648	0,47	12,25
649	0,31	9,20

Додаткові дані щодо біологічної активності для вибраних сполук є представленими в таблиці 5 нижче.

Таблиця 5

Приклад No.	Біохімічний аналіз	K _i (нМ)
13	CDK1/циклін A ₂	110
13	CDK4/циклін D ₁	238
13	CDK6/циклін D ₃	465
13	CDK9	177
15	CDK1/циклін A ₂	16,4
15	CDK4/циклін D ₁	26,6
15	CDK6/циклін D ₃	58,6
15	CDK9	6,3

Всі публікації та патентні заявки, цитовані в описі, є включеними в даний документ у вигляді посилання у всій їх повноті. Для кваліфікованих фахівців в даній галузі буде очевидним, що певні зміни та модифікації можуть бути зроблені без відступу від суті або обсягу формули винаходу, яка додається.

5

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ПФАЙЗЕР ІНК.
 БЕГЕННА Дуглас К
 ФРИМЕН-КУК Кевін Д
 10 ГОФФМАН Роберт Л
 НАГАТА Асако
 НІНКОВІЧ Саша
 САТТОН Скотт Ч
 <120> ІНГІБІТОРИ CDK2
 15 <130> PC72484A
 <160> 3
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 6
 20 <212> PRT
 <213> Штучний
 <220>
 <223> Синтетичний конструкт
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)...(1)
 <223> 5-FAM мічений глутамін
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (6)...(6)
 <223> гліцин карбоксамід
 <400> 1
 Gln Ser Pro Lys Lys Gly
 1 5
 35 <210> 2
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Штучний
 <220>
 40 <223> Синтетичний конструкт
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)...(1)
 <223> 5-FAM мічений лізин
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)...(11)
 <223> фосфорильованим на серині
 <400> 2
 50 Lys Arg Arg Glu Ile Leu Ser Arg Arg Pro
 1 5 10
 <210> 3
 <211> 15
 <212> PRT
 55 <213> Штучний
 <220>
 <223> Синтетичний конструкт
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 60 <222> (1)...(1)

<223> 5-FAM мічений аргінін

<400> 3

Arg Arg Arg Phe Arg Pro Ala Ser Pro Leu Arg Gly Pro Pro Lys

1

5

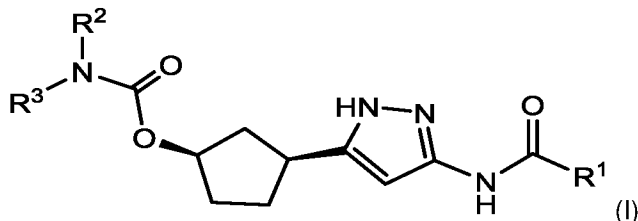
10

15

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, в якій:

R^1 являє собою $-L^1$ -(5-10-членний гетероарил) або $-L^1$ -(C_6 - C_{12} арил), де зазначений 5-10-членний гетероарил або C_6 - C_{12} арил є необов'язково заміщений одним або декількома R^4 ;

R^2 та R^3 незалежно являють собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 флуоралкіл, $-L^2$ -(C_3 - C_7 циклоалкіл) або $-L^2$ -(4-7-членний гетероцикл), де кожен із зазначених C_1 - C_6 алкілу та C_1 - C_6 флуоралкілу є необов'язково заміщений одним або декількома R^5 , та кожен із зазначених C_3 - C_7 циклоалкілу та 4-7-членного гетероциклілу є необов'язково заміщений одним або декількома R^6 ; або

R^2 та R^3 , взяті разом з N-атомом, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-6-членний гетероцикл, який необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з O, N(R^7) та S(O) $_q$, як кільцевий член, де зазначений 4-6-членний гетероцикл є необов'язково заміщений одним або декількома R^8 ;

кожен з L^1 та L^2 незалежно являє собою зв'язок або C_1 - C_2 алкілен, необов'язково заміщений одним або декількома R^9 ;

кожен R^4 незалежно являє собою F, Cl, OH, CN, $NR^{10}R^{11}$, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 флуоралкіл, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 флуоралкокси, C_3 - C_6 циклоалкіл, $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_2R^{12} , $SO(=NH)R^{12}$ або $SO_2NR^{10}R^{11}$, де кожен з C_1 - C_4 алкілу та C_1 - C_4 флуоралкілу є необов'язково заміщений одним або декількома R^{13} ;

кожен R^5 незалежно являє собою OH, C_1 - C_4 алкокси або $NR^{10}R^{11}$;

кожен R^6 незалежно являє собою F, OH, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 флуоралкіл, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 флуоралкокси або $NR^{10}R^{11}$, де кожен з C_1 - C_4 алкілу та C_1 - C_4 флуоралкілу є необов'язково заміщений одним або декількома R^{13} ;

R^7 являє собою H, C_1 - C_4 алкіл або $C(O)$ - C_1 - C_4 алкіл;

кожен R^8 незалежно являє собою F, OH, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкокси або CN;

кожен R^9 незалежно являє собою F, OH або C_1 - C_2 алкіл;

кожен з R^{10} та R^{11} незалежно являє собою H або C_1 - C_4 алкіл;

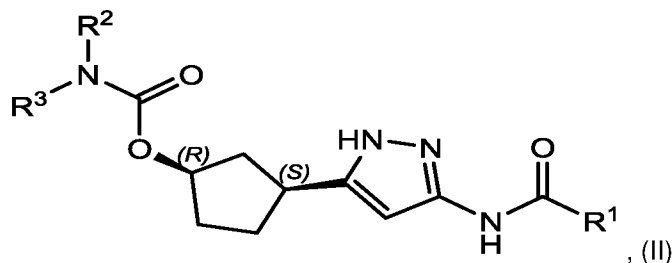
кожен R^{12} являє собою C_1 - C_4 алкіл або C_3 - C_6 циклоалкіл;

кожен R^{13} незалежно являє собою OH, C_1 - C_4 алкокси або $NR^{14}R^{15}$;

кожен з R^{14} та R^{15} незалежно являє собою H або C_1 - C_4 алкіл; та

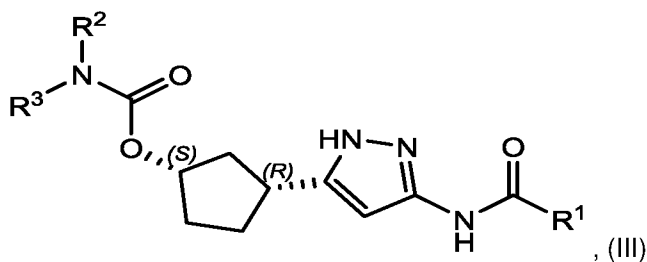
$q \in 0, 1$ або 2.

2. Сполука за п. 1, яка має формулу (II):



або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

3. Сполука за п. 1, яка має формулу (III):



або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, в якій R^1 являє собою $-L^1$ -(5-10-членний гетероарил), де зазначений 5-10-членний гетероарил є

5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, в якій зазначений 5-10-членний гетероарил являє собою піразоліл, триазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піридиніл, піразиніл, індазоліл або бензімідазоліл, де зазначений 5-10-членний гетероарил є необов'язково заміщений одним або декількома R^4 .

10. 6. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, в якій зазначений 5-10-членний гетероарил являє собою піразоліл, необов'язково заміщений одним або декількома R^4 .

7. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, в якій зазначений 5-10-членний гетероарил являє собою ізоксазоліл, необов'язково заміщений одним або декількома R^4 .

15. 8. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, в якій L^1 являє собою зв'язок або метилен.

9. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, в якій кожен R^4 незалежно являє собою C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкокси, де кожен C_1 - C_4 алкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^{13} .

20. 10. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват, в якій R^2 являє собою H та R^3 являє собою C_1 - C_6 алкіл.

11. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, в якій R^2 являє собою H та R^3 являє собою $-L^2$ -(C_3 - C_7 циклоалкіл), де зазначений C_3 - C_7 циклоалкіл є необов'язково заміщений одним або декількома R^6 .

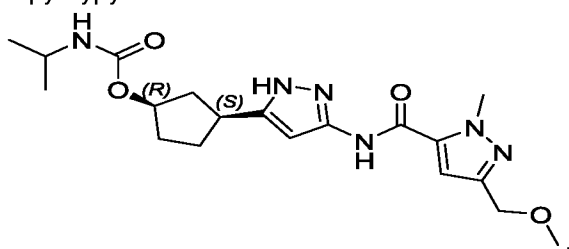
25. 12. Сполука за п. 11 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, в якій L^2 являє собою зв'язок або метилен.

13. Сполука за п. 1, яку вибрано з групи, яка складається з:

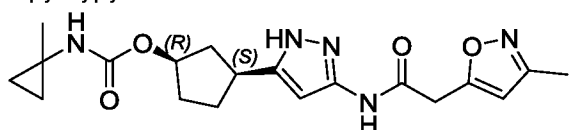
(1R,3S)-3-[3-([3-(метоксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]карбоніл)аміно]-1H-піразол-5-іл]циклопентил пропан-2-ілкарбамату; та

30. (1R,3S)-3-(3-([3-(метил-1,2-оксазол-5-іл)ацетил]аміно)-1H-піразол-5-іл)циклопентил(1-метилциклопропіл)карбамату.

14. Сполука за п. 1, яка являє собою фармацевтично прийнятний сольват сполуки, що має структуру

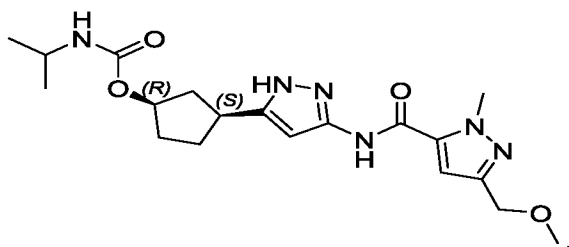


35. 15. Сполука за п. 1, яка являє собою фармацевтично прийнятний сольват сполуки, що має структуру

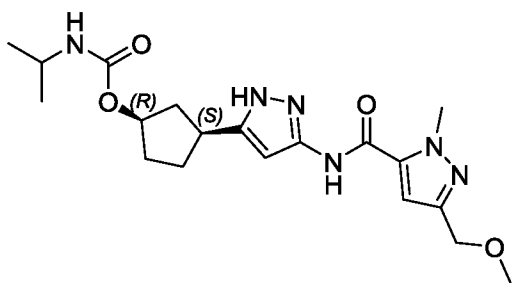


16. Сполука за п. 14 або 15, де сольват є гідратом.

17. Сполука за п. 14, де сольват є гідратом



18. Сполука за п. 14, де сольват є моногідратом



5

19. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або сольват за будь-яким з пп. 14-18 для застосування в лікуванні раку у суб'єкта, який потребує цього.

10

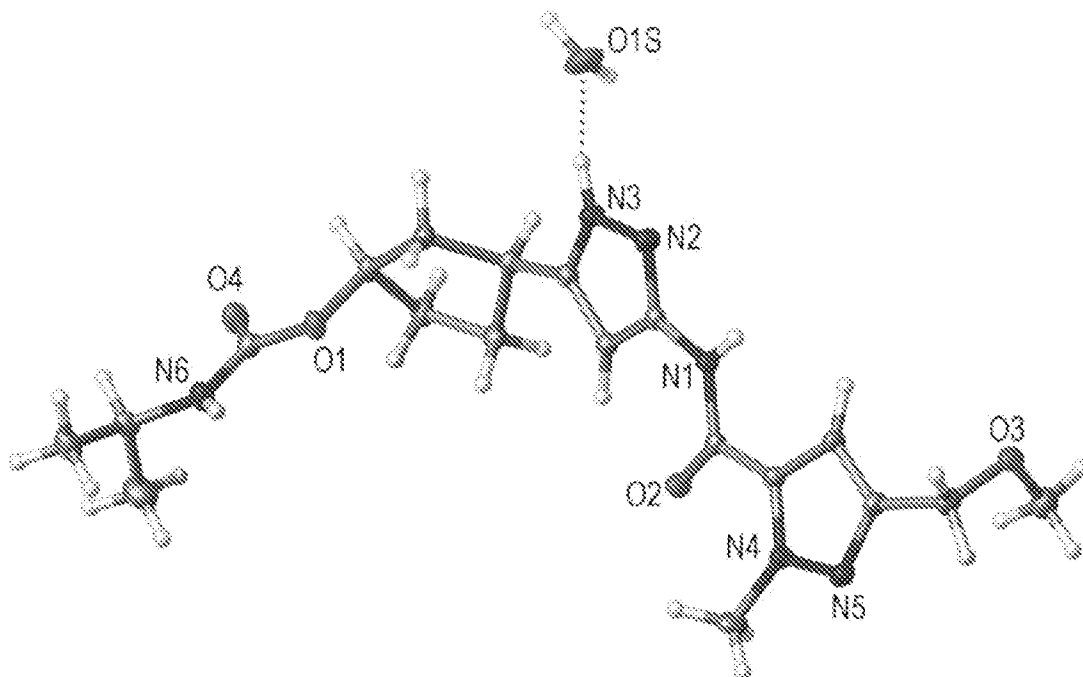
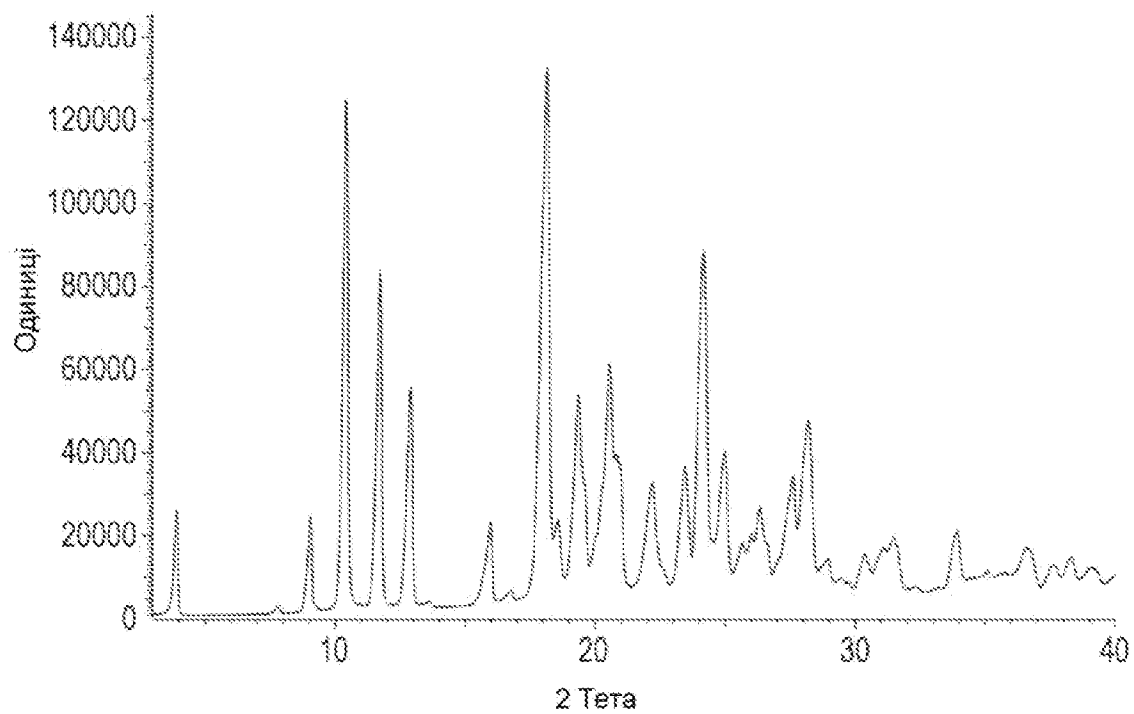


Fig. 1



Фіг. 2