



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **124990**(13) **C2**

(51) МПК

C07D 401/06 (2006.01)**A61K 31/4155** (2006.01)**A61K 31/496** (2006.01)**C07D 403/06** (2006.01)**C07D 403/14** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

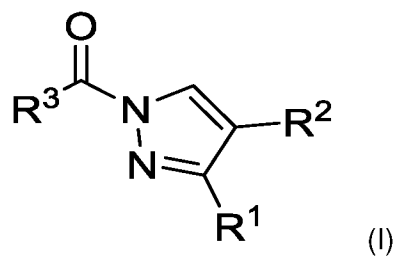
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 11547	(72) Винахідник(и): Грайс Черіл Ей. (US), Вінер Джон Джей. М. (US), Вебер Олівія Ді. (US), Дункан Кетрін Кей. (US)
(22) Дата подання заявки: 22.05.2018	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 23.12.2021	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/510,213	(73) Володілець (володільці): ЛУННБЕК ЛА-ХОЛЬЯ РІСЬОЧ СЕНТЕ, ІНК., 10835 Road to the Cure, Suite 250, San Diego, California 92121, United States of America (US)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.05.2017	(74) Представник: Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/179559 A2 (ABIDE THERAPEUTICS INC [US], et al.), 26.11.2015 US 2006/183780 A1 (HALLBERG ANDERS [SE], et al.), 17.08.2006 US 2016/318864 A1 (KOIKE TATSUKI [JP], et al.), 03.11.2016 US 7012075 B2 (PRASIT PETPIHOON [US], et al.), 14.03.2006 WO 2017/087858 A1 (ABIDE THERAPEUTICS INC [US]), 26.05.2017
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.04.2020, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 22.12.2021, Бюл.№ 51	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2018/033959, 22.05.2018	

(54) ІНГІБІТОРИ MAGL НА ОСНОВІ ПІРАЗОЛУ**(57) Реферат:**

В даному документі передбачені піразольні сполуки і фармацевтичні композиції, які містять вказані сполуки. Сполуки і композиції за цим винаходом є придатними як модулятори моноацилгліцеролліпази (MAGL). Крім того, сполуки і композиції за цим винаходом є придатними для усунення болю.

UA 124990 C2



Для цієї заявки заявляється пріоритет за попередньою заявкою на видачу патенту США № 62/510213, поданою 23 травня 2017 р., яка включена в даний документ шляхом посилання у повному обсязі.

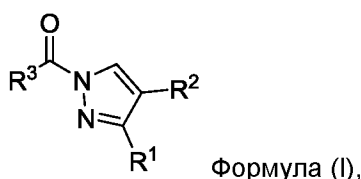
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Моноацилгліцерол-ліпаза (MAGL) є ферментом, відповідальним за гідроліз ендоканабіноїдів, таких як 2-AG (2-арахідоноїлгліцерин), ліпід на основі арахідонату, в нервовій системі. Гідролаза амідів жирних кислот (FAAH) є іншим ферментом, відповідальним за гідроліз ендоканабіноїдів, таких як анандамід.

СУТЬ ВІНАХОДУ

У цьому винаході передбачені, наприклад, сполуки і композиції, які є модуляторами MAGL, і їх застосування як медичних засобів, способи їх отримання і фармацевтичні композиції, які містять розкриті сполуки в якості щонайменше одного активного інгредієнта. У цьому винаході також передбачено застосування розкритих сполук як лікарських препаратів і/або застосування у виготовленні лікарських препаратів для інгібування активності MAGL у теплокровних тварин, таких як люди.

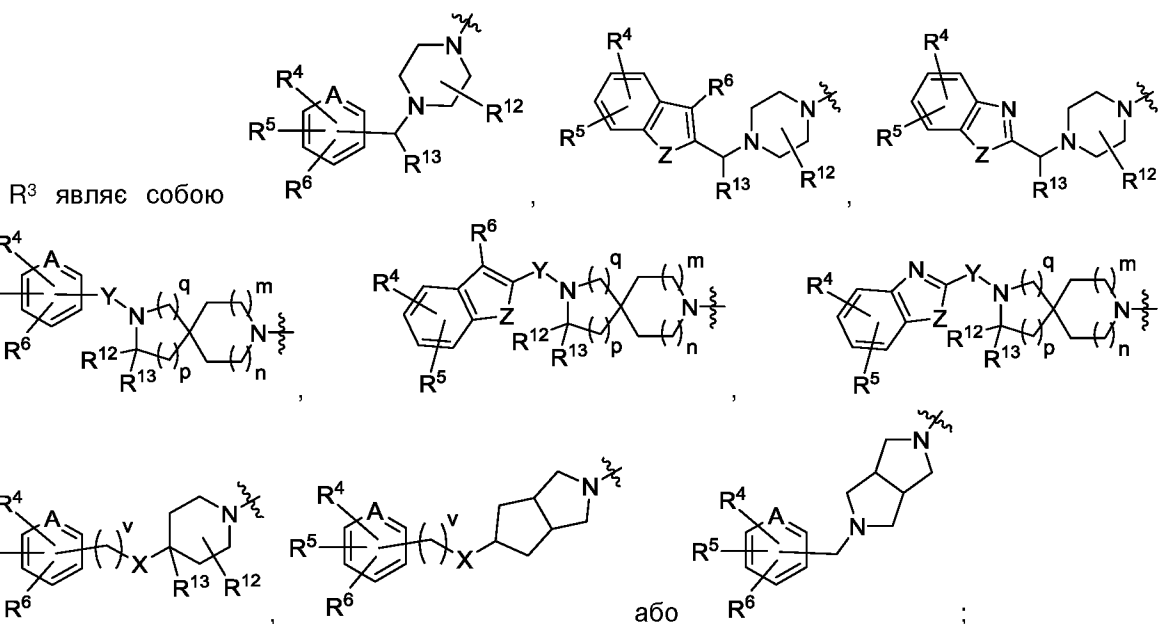
В одному аспекті представлено сполуку формули (I),



де

R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R² являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл або C₁₋₆галогеналкіл;



A являє собою N або C(H);

X являє собою -O-, -N(R¹⁶)- або -CH₂N(R¹⁶)CH₂-;

Y являє собою -CH₂- або -C(O)-;

Z являє собою -S-, -O- або -N(R¹⁸)-;

R⁴ являє собою H, галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C₃₋₈циклоалкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₃₋₈циклоалкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

R⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси або феніл;

R⁶ являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

R⁷ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, -C₁₋₆алкіл-OH, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил

або С₁₋₉гетероарил, де С₂₋₉гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил або С₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

кожний R⁸ і кожний R⁹ незалежно вибрані з Н і С₁₋₆алкілу; або R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;

5 кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно являє собою Н або С₁₋₆алкіл;

R¹² являє собою Н, галоген або С₁₋₆алкіл;

R¹³ являє собою Н або С₁₋₆алкіл;

кожний R¹⁴ незалежно вибраний з галогену, -ОН, С₁₋₆алкілу, С₁₋₆галогеналкілу, С₁₋₆алкокси, - С₁₋₆алкіл-ОН, С₃₋₈циклоалкілу, -C(O)ОН, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-С₁₋₆алкілу і -N(R¹⁷)C(O)-С₁₋₆алкілу;

10 R¹⁵ являє собою Н або С₁₋₆алкіл;

R¹⁶ являє собою Н, С₁₋₆алкіл, -C(O)-С₁₋₆алкіл, -С₁₋₆алкіл-ОН або -CH₂CO₂H;

R¹⁷ являє собою Н або С₁₋₆алкіл;

R¹⁸ являє собою Н або С₁₋₆алкіл;

v дорівнює 0 або 1;

15 n дорівнює 0 або 1;

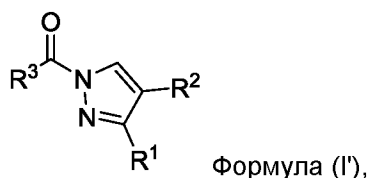
m дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0, 1 або 2; i

q дорівнює 0, 1 або 2;

або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

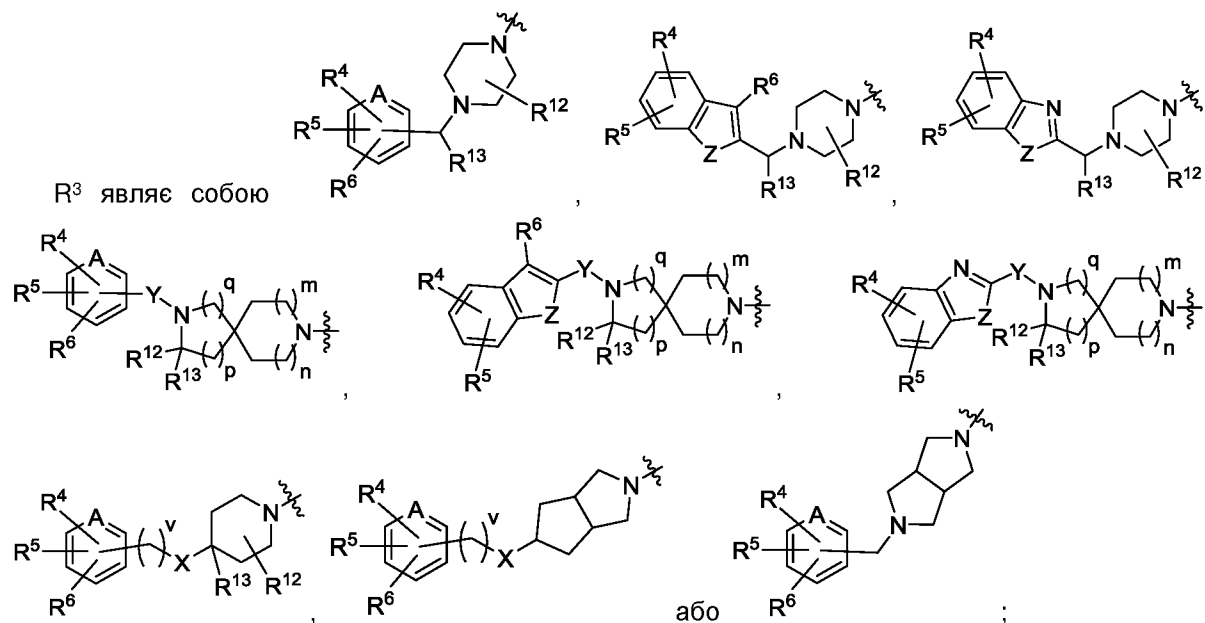
20 В другому аспекті представлено сполуку формули (I'),



де

25 R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R² являє собою Н, галоген, С₁₋₆алкіл або С₁₋₆галогеналкіл;



А являє собою N або C(H);

Х являє собою -O-, -N(R¹⁶)- або -CH₂N(R¹⁶)CH₂-;

У являє собою -CH₂- або -C(O)-;

35 Z являє собою -S-, -O- або -N(R¹⁸)-;

R⁴ являє собою Н, галоген, -OR⁷, С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, С₁₋₆галогеналкіл, - С(O)NR⁸R⁹, С₂₋₉гетероциклоалкіл, -С₁₋₆алкіл-С₂₋₉гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил або С₁₋₉гетероарил, де С₂₋₉гетероциклоалкіл, -С₁₋₆алкіл-С₂₋₉гетероциклоалкіл, С₆₋₁₀арил або С₁₋₉гетероарил

необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

R⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси або феніл;

R⁶ являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

5 R⁷ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

кожний R⁸ і кожний R⁹ незалежно вибрані з H і C₁₋₆алкілу; або R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;

кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно являє собою H або C₁₋₆алкіл;

10 R¹² являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

R¹³ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

кожний R¹⁴ незалежно вибраний з галогену, -OH, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкіл-OH, C₃₋₈циклоалкілу, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-C₁₋₆алкілу і -N(R¹⁷)C(O)-C₁₋₆алкілу;

R¹⁵ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

15 R¹⁶ являє собою H, C₁₋₆алкіл, -C(O)-C₁₋₆алкіл або -CH₂CO₂H;

R¹⁷ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R¹⁸ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

v дорівнює 0 або 1;

n дорівнює 0 або 1;

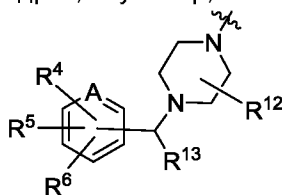
20 m дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0, 1 або 2; i

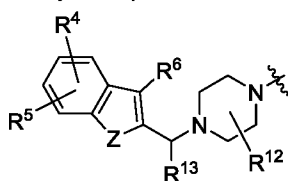
q дорівнює 0, 1 або 2;

або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

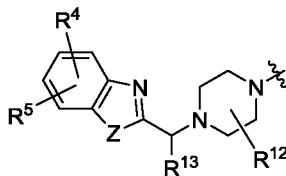
В деяких варіантах здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R³ являє собою



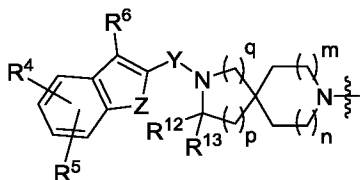
30 . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де A являє собою C(H). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де A являє собою N. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁶ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R³



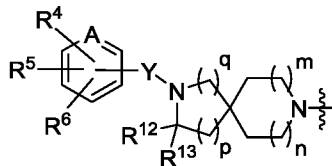
35 являє собою формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично



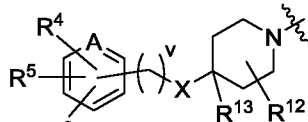
40 прийнятну сіль, де R³ являє собою . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де Z являє собою -S-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де Z являє собою -N(H)-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R³ являє собою



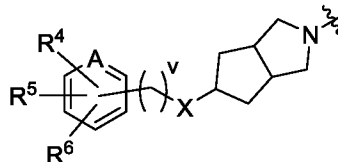
R^5 . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де Z являє собою -S-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль,



де R³ являє собою $R^{13} \cdot p \cdot q \cdot n$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де m дорівнює 1, n дорівнює 1, q дорівнює 1, і r дорівнює 1. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де m дорівнює 0, n дорівнює 1, q дорівнює 2, і r дорівнює 1. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де m дорівнює 1, n дорівнює 1, q дорівнює 0, і r дорівнює 2. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де m дорівнює 1, n дорівнює 1, q дорівнює 1, і r дорівнює 0. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де Y являє собою -CH₂-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де Y являє собою -C(O)-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R¹³ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R¹² являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R³



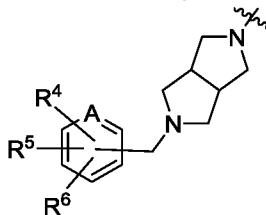
25 являє собою R⁶. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R¹³ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R¹³ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R¹² являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично



35 прийнятну сіль, де R³ являє собою R⁶. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де v дорівнює 0. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де v дорівнює 1. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де X являє собою -O-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де X являє собою -N(CH₃)-. В іншому варіанті

40

здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де X являє собою $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^3 являє собою

[illegible]

стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою



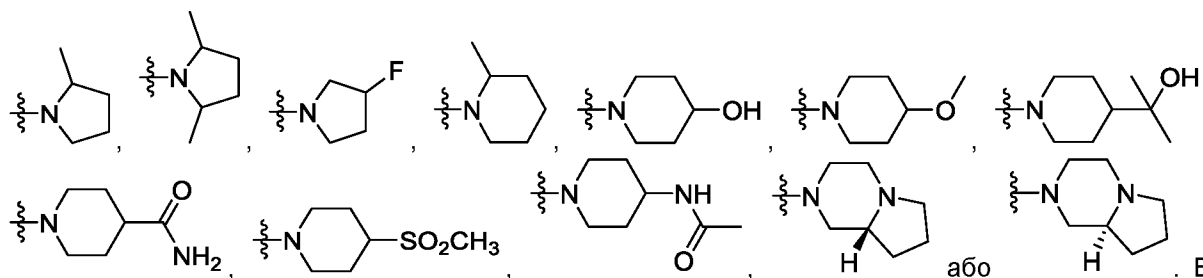




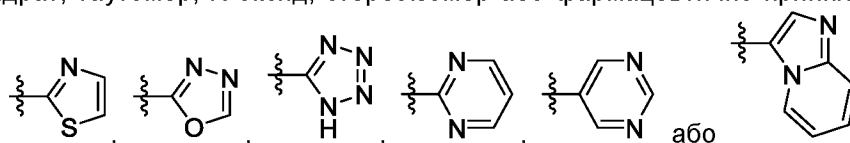








іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{1-9} гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{1-9} гетероарил. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероарил, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де



R^4 являє собою . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл або C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^5 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^2 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^2 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^2 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 являє собою -C(O)OR¹⁵. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^{15} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де кожний з R^{10} і R^{11} являє собою H.

В іншому варіанті здійснення представлена фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) або (I'), описану в даному документі, або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид або фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В іншому варіанті здійснення представлений спосіб усунення болю у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або (I'), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі. В іншому варіанті здійснення представлений спосіб лікування хронічного болю у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або (I'), описаної в даному документі,

або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі. В іншому варіанті здійснення представлений спосіб лікування болю, обумовленого запаленням, у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або (I'), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення представлений спосіб лікування мігрені у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або (I'), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення представлений спосіб лікування склеродермії у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або (I'), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення представлений спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (NASH) у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або (I'), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Цей винахід відноситься, принаймні частково, до модуляторів або інгібіторів MAGL. Наприклад, в даному документі передбачені сполуки, здатні інгібувати MAGL.

При використанні в даному документі і у доданій формулі винаходу форми однини включають визначувані об'єкти у формі множини, якщо в контексті явно не вказане інше. Таким чином, наприклад, посилання на "засіб" включає безліч таких засобів, і посилання на "клітину" включає посилання на одну або більше клітин (або на безліч клітин) і їх еквіваленти. Якщо в даному документі використовуються діапазони для опису фізичних властивостей, таких як молекулярна маса, або хімічних властивостей, таких як хімічні формули, мається на увазі, що включені всі комбінації і підкомбінації діапазонів і конкретні варіанти їх здійснення. Термін "приблизно", якщо він відноситься до числа або до числового діапазону, означає, що число або числовий діапазон, до яких він відноситься, є наближенням в межах коливання показників від експерименту до експерименту (або в межах статистичної похибки експерименту), і, таким чином, число або числовий діапазон варіюються в межах від 1% до 15% від вказаного числа або числового діапазону. Мається на увазі, що термін "той, що містить" (і споріднені терміни, такі як "містити", або "містить", або "що має", або "що включає") не виключає елементу, який в деяких інших варіантах здійснення, наприклад, у варіанті здійснення будь-яких композицій відповідно до цього винаходу, складу, способу або процесу або т. п., описаних в даному документі, може означати "складатися з" або "по суті складатися з" описаних ознак.

Визначення

При використанні в даному описі і доданій формулі винаходу, якщо не вказане протилежне, наступні вирази мають значення, вказане нижче.

При використанні в даному документі C_1 - C_x включає C_1 - C_2 , C_1 - C_3 . . . C_1 - C_x . C_1 - C_x означає кількість атомів вуглецю, які утворюють фрагмент, який він позначає (без урахування необов'язкових замісників).

"Аміно" означає радикал $-NH_2$.

"Ціано" означає радикал $-CN$.

"Нітро" означає радикал $-NO_2$.

"Окса" означає радикал $-O-$.

"Оксо" означає радикал $=O$.

"Тіоксо" означає радикал $=S$.

"Іміно" означає радикал $=N-H$.

"Оксимо" означає радикал $=N-OH$.

"Алкіл" або "алкілен" означає радикал з прямим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, що складається виключно з атомів вуглецю і водню, не містить ненасичених зв'язків, має від одного до п'ятнадцяти атомів вуглецю (наприклад, C_1 - C_{15} алкіл). В деяких варіантах здійснення алкіл містить від одного до тринадцяти атомів вуглецю (наприклад, C_1 - C_{13} алкіл). В деяких варіантах здійснення алкіл містить від одного до восьми атомів вуглецю (наприклад, C_1 - C_8 алкіл). В інших варіантах здійснення алкіл містить від одного до шести атомів вуглецю (наприклад, C_1 - C_6 алкіл). В інших варіантах здійснення алкіл містить від одного до п'яти атомів вуглецю (наприклад, C_1 - C_5 алкіл). В інших варіантах здійснення алкіл містить від одного до чотирьох атомів вуглецю (наприклад, C_1 - C_4 алкіл). В інших варіантах здійснення алкіл містить від одного до трьох атомів вуглецю (наприклад, C_1 - C_3 алкіл). В інших варіантах здійснення алкіл

містить від одного до двох атомів вуглецю (наприклад, C₁-C₂алкіл). В інших варіантах здійснення алкіл містить один атом вуглецю (наприклад, C₁алкіл). В інших варіантах здійснення алкіл містить від п'яти до п'ятнадцяти атомів вуглецю (наприклад, C₅-C₁₅алкіл). В інших варіантах здійснення алкіл містить від п'яти до восьми атомів вуглецю (наприклад, C₅-C₈алкіл).

В інших варіантах здійснення алкіл містить від двох до п'яти атомів вуглецю (наприклад, C₂-C₅алкіл). В інших варіантах здійснення алкіл містить від трьох до п'яти атомів вуглецю (наприклад, C₃-C₅алкіл). В інших варіантах здійснення алкільна група вибрана з метилу, етилу, 1-пропілу (н-пропілу), 1-метилетила (ізопропілу), 1-бутилу (н-бутилу), 1-метилпропілу (втор-бутилу), 2-метилпропілу (ізобутилу), 1,1-диметилетила (трет-бутилу) і 1-пентилу (н-пентилу).

Алкіл приєднаний до решти молекули одинарним зв'язком. Якщо в описі конкретно не вказане інше, алкільна група необов'язково заміщена одним або декількома з наступних замісників: галоген, ціано, нітро, оксо, тіоксо, іміно, оксимо, триметилсиланіл, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)_tOR^a (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)_tR^f (де t дорівнює 1 або 2) і -S(O)_tN(R^a)₂ (де t дорівнює 1 або 2), де кожний R^a незалежно являє собою водень, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний R^f незалежно являє собою алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл.

"Алкокси" означає радикал, зв'язаний за допомогою атома кисню, формули -O-алкіл, де алкіл є алкільним ланцюгом, визначеним вище.

"Алкеніл" означає групу у вигляді радикала з прямим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, що складається виключно з атомів вуглецю і водню, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок і що має від двох до дванадцяти атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення алкеніл містить від двох до восьми атомів вуглецю. У інших варіантах здійснення алкеніл містить від двох до чотирьох атомів вуглецю. Алкеніл приєднаний до решти молекули за допомогою одинарного зв'язку, наприклад, етеніл (тобто вініл), проп-1-еніл (тобто аліл), бут-1-еніл, пент-1-еніл, пента-1,4-діеніл і т. п. Якщо в описі конкретно не вказане інше, алкенільна група необов'язково заміщена одним або декількома з наступних замісників: галоген, ціано, нітро, оксо, тіоксо, іміно, оксимо, триметилсиланіл, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)_tOR^a (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)_tR^f (де t дорівнює 1 або 2) і -S(O)_tN(R^a)₂ (де t дорівнює 1 або 2), де кожний R^a незалежно являє собою водень, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний R^f незалежно являє собою алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл.

"Алкініл" означає групу у вигляді радикала з прямим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, що складається виключно з атомів вуглецю і водню, містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок, що має від двох до дванадцяти атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення алкініл містить від двох до восьми атомів вуглецю. У інших варіантах здійснення алкініл містить від двох до чотирьох атомів вуглецю. Алкініл приєднаний до решти молекули за допомогою одинарного зв'язку, наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл і т. п. Якщо в описі конкретно не вказане інше, алкінільна група необов'язково заміщена одним або декількома з наступних замісників: галоген, ціано, нітро, оксо, тіоксо, іміно, оксимо, триметилсиланіл, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)_tOR^a (де t дорівнює 1 або 2), -S(O)_tR^f (де t дорівнює 1 або 2) і -S(O)_tN(R^a)₂ (де t дорівнює 1 або 2), де кожний R^a незалежно являє собою водень, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, і кожний R^f незалежно являє собою алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл.

"Арил" означає радикал, що походить від ароматичної моноциклічної або поліциклічної вуглеводневої кільцевої системи завдяки прибиранню атома водню від атома вуглецю кільця. Ароматична моноциклічна або поліциклічна вуглеводнева кільцева система містить виключно водень і вуглець в кількості від шести до вісімнадцяти атомів вуглецю, при цьому щонайменше одне з кілець в кільцевій системі є повністю ненасиченим, тобто воно містить циклічну делокалізовану π-електронну систему, що містить (4n+2) π-електронів, відповідно до теорії Хюккеля. Кільцеві системи, від яких походять арильні групи, включають без обмеження групи, такі як бензол, флуорен, індан, інден, тетралін і нафталін. Якщо в описі конкретно не вказане інше, мається на увазі, що термін "арил" або приставка "ар-" (наприклад в "аралкілі") включають арильні радикали, необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогену, галогеналкілу, ціано, нітро, арилу, аралкілу, аралкенілу,

аралкінілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2) і $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), де кожний R^a незалежно являє собою водень, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, при цьому кожний R^b незалежно являє собою прямий зв'язок або прямий або розгалужений алкіленовий або алкеніленовий ланцюг, і R^c являє собою прямий або розгалужений алкіленовий або алкеніленовий ланцюг.

"Арилокси" означає радикал, зв'язаний за допомогою атома кисню, формули $-O$ -арил, де арил визначений вище.

"Аралкіл" означає радикал формули $-R^c$ -арил, де R^c являє собою алкіленовий ланцюг, визначений вище, наприклад, метилен, етилен і т. п. Частина аралкільного радикала, яка являє собою алкіленовий ланцюг, є необов'язково заміщеною, як описано вище для алкіленового ланцюга. Частина аралкільного радикала, яка являє собою арил, є необов'язково заміщеною, як описано вище для арильної групи.

"Аралкілокси" означає радикал, зв'язаний за допомогою атома кисню, формули $-O$ -аралкіл, де аралкіл визначений вище.

"Аралкеніл" означає радикал формули $-R^d$ -арил, де R^d являє собою алкеніленовий ланцюг, визначений вище. Частина аралкенільного радикала, яка являє собою арил, є необов'язково заміщеною, як описано вище для арильної групи. Частина аралкенільного радикала, яка являє собою алкеніленовий ланцюг, є необов'язково заміщеною, як визначено вище для алкеніленової групи.

"Аралкініл" означає радикал формули $-R^e$ -арил, де R^e являє собою алкініленовий ланцюг, визначений вище. Частина аралкінільного радикала, яка являє собою арил, є необов'язково заміщеною, як описано вище для арильної групи. Частина аралкінільного радикала, яка являє собою алкініленовий ланцюг, є необов'язково заміщеною, як визначено вище для алкініленового ланцюга.

"Циклоалкіл" означає стабільний неароматичний моноциклічний або поліциклічний вуглеводневий радикал, що складається виключно з атомів вуглецю і водню, який включає сконденсовані або сполучені містковим зв'язком кільцеві системи, що мають від трьох до п'ятнадцяти атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл містить від трьох до десяти атомів вуглецю. У інших варіантах здійснення циклоалкіл містить від п'яти до семи атомів вуглецю. Циклоалкіл приєднаний до частини молекули одинарним зв'язком. Циклоалкіли є насиченими, (тобто такими, що містять виключно одинарні зв'язки C-C) або частково ненасиченими (тобто такими, що містять один або декілька подвійних зв'язків або потрійних зв'язків). Приклади моноциклічних циклоалкілів включають, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. В деяких варіантах здійснення циклоалкіл містить від трьох до восьми атомів вуглецю (наприклад, C_3 - C_8 циклоалкіл). В інших варіантах здійснення циклоалкіл містить від трьох до семи атомів вуглецю (наприклад, C_3 - C_7 циклоалкіл). В інших варіантах здійснення циклоалкіл містить від трьох до шести атомів вуглецю (наприклад, C_3 - C_6 циклоалкіл). В інших варіантах здійснення циклоалкіл містить від трьох до п'яти атомів вуглецю (наприклад, C_3 - C_5 циклоалкіл). В інших варіантах здійснення циклоалкіл містить від трьох до чотирьох атомів вуглецю (наприклад, C_3 - C_4 циклоалкіл). Частково ненасичений циклоалкіл також називають "циклоалкенілом". Приклади моноциклічних циклоалкенілів включають, наприклад, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і циклооктеніл. Поліциклічні циклоалкільні радикали включають, наприклад, адамантил, норборніл (тобто біцикло[2.2.1]гептаніл), норборненіл, декалініл, 7,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептаніл і т. п. Якщо в описі конкретно не вказане інше, мається на увазі, що термін "циклоалкіл" включає циклоалкільні радикали, необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогену, галогеналкілу, оксо, тіоксо, ціано, нітро, арилу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2) і $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), де кожний R^a незалежно являє собою водень, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, при цьому кожний R^b незалежно являє собою прямий зв'язок або прямий або розгалужений алкіленовий або алкеніленовий ланцюг, і R^c являє собою прямий або розгалужений алкіленовий або алкеніленовий ланцюг.

"Галогено" або "галоген" означає замісники, що являють собою бром, хлор, фтор або йод.

"Галогеналкіл" означає алкільний радикал, визначений вище, який заміщений одним або декількома радикалами, що являють собою галоген, як визначено вище.

5 "Галогеналкокси" означає алкоксирадикал, визначений вище, який заміщений одним або декількома радикалами, що являють собою галоген, як визначено вище.

"Фторалкіл" означає алкільний радикал, визначений вище, який заміщений одним або декількома радикалами, що являють собою фтор, як визначено вище, наприклад, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторетил, 1-фторметил-2-фторетил і т. п. Частина фторалкільного радикала, яка являє собою алкіл, є необов'язково заміщеною, як

10 визначено вище для алкільної групи.

"Гетероциклоалкіл" означає стабільний 3-18-членний неароматичний кільцевий радикал, який містить від двох до дванадцяти атомів вуглецю і від одного до шести гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Якщо в описі конкретно не вказане інше, гетероциклоалкільний радикал являє собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка включає сконденсовані, спіро- або сполучені зв'язком кільцеві системи. Гетероатоми в гетероциклоалкільному радикалі є необов'язково окисненими. Один або декілька атомів азоту, якщо вони присутні, є необов'язково кватернізованими. Гетероциклоалкільний радикал є частково або повністю насиченим. В деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл приєднаний до решти молекули за допомогою будь-якого атома кільця(кілець). Приклади таких

20 гетероциклоалкільних радикалів включають без обмеження діоксоланіл, тієніл[1,3]дитіаніл, декагідроізохіноліл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразолідиніл, хінуклідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофурил, тритіаніл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, 1-оксотіоморфолініл і 1,1-діоксотіоморфолініл. Якщо в описі конкретно не вказане інше, мається на увазі, що термін "гетероциклоалкіл" включає гетероциклоалкільні радикали, визначені вище, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогену, галогеналкілу, оксо, тіоксо, ціано, нітро, арилу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2) і $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), де кожний R^a незалежно являє собою водень, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл,

35 при цьому кожний R^b незалежно являє собою прямий зв'язок або прямий або розгалужений алкіленовий або алкеніленовий ланцюг, і R^c являє собою прямий або розгалужений алкіленовий або алкеніленовий ланцюг.

"Гетероарил" означає радикал, який походить від 3-18-членного ароматичного кільцевого радикала, який містить від одного до сімнадцяти атомів вуглецю і від одного до шести гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. При використанні в даному документі гетероарильний радикал являє собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, де щонайменше одно з кілець в кільцевій системі є повністю ненасиченим, тобто воно містить циклічну делокалізовану π -електронну систему, що містить $(4n+2)$ π -електронів, відповідно до теорії Хюккеля. Гетероарил включає сконденсовані або сполучені

45 містковим зв'язком кільцеві системи. Гетероатом(гетероатоми) в гетероарильному радикалі є необов'язково окисненим(окисненими). Один або декілька атомів азоту, якщо вони присутні, є необов'язково кватернізованими. Гетероарил приєднаний до решти молекули за допомогою будь-якого атома кільця(кілець). Якщо в описі конкретно не вказане інше, мається на увазі, що термін "гетероарил" включає гетероарильні радикали, визначені вище, які необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогену, галогеналкілу, оксо, тіоксо, ціано, нітро, арилу, аралкілу, аралкенілу, аралкінілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (де t дорівнює 1 або 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (де t дорівнює 1 або 2) і $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (де t дорівнює 1 або 2), де кожний R^a незалежно являє собою водень, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, при цьому кожний R^b незалежно являє собою прямий зв'язок або прямий або розгалужений алкіленовий або алкеніленовий ланцюг, і R^c являє собою прямий або розгалужений алкіленовий або алкеніленовий ланцюг.

60

"N-гетероарил" означає гетероарильний радикал, визначений вище, який містить щонайменше один атом азоту, і в якому точкою приєднання гетероарильного радикала до решти молекули є атом азоту в гетероарильному радикалі. N-гетероарильний радикал є необов'язково заміщеним, як описано вище для гетероарильних радикалів.

"С-гетероарил" означає гетероарильний радикал, визначений вище, в якому точкою приєднання гетероарильного радикала до решти молекули є атом вуглецю в гетероарильному радикалі. С-гетероарильний радикал є необов'язково заміщеним, як описано вище для гетероарильних радикалів.

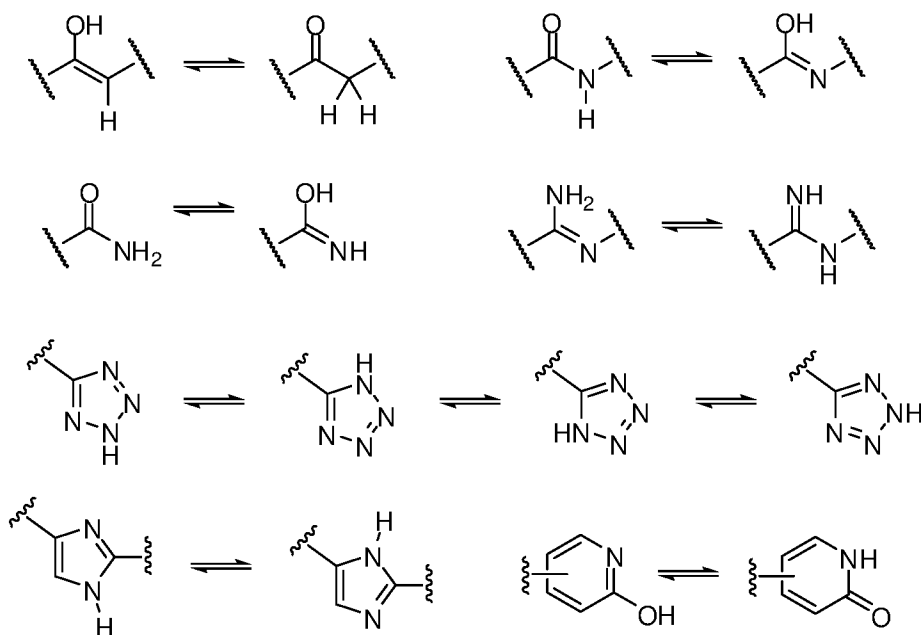
"Гетероарилокси" означає радикал, зв'язаний за допомогою атома кисню, формули $-O-$ гетероарил, де гетероарил визначений вище.

"Гетероарилалкіл" означає радикал формули $-R^c$ -гетероарил, де R^c являє собою алкіленовий ланцюг, визначений вище. Якщо гетероарил являє собою азотовмісний гетероарил, то гетероарил необов'язково приєднаний до алкільного радикала по атому азоту. Алкіленовий ланцюг гетероарилалкільного радикала є необов'язково заміщеним, як визначено вище для алкіленового ланцюга. Частина гетероарилалкільного радикала, яка являє собою гетероарил, є необов'язково заміщеною, як визначено вище для гетероарильної групи.

"Гетероарилалкокси" означає радикал, зв'язаний за допомогою атома кисню, формули $-O-R^c$ -гетероарил, де R^c являє собою алкіленовий ланцюг, визначений вище. Якщо гетероарил являє собою азотовмісний гетероарил, то гетероарил необов'язково приєднаний до алкільного радикала по атому азоту. Алкіленовий ланцюг гетероарилалкоксирадикала є необов'язково заміщеним, як визначено вище для алкіленового ланцюга. Частина гетероарилалкоксирадикала, яка являє собою гетероарил, є необов'язково заміщеною, як визначено вище для гетероарильної групи.

В деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті в даному документі, містять один або декілька центрів асиметрії і, таким чином, утворюють енантіомери, діастереомери і інші стереоізомерні форми, які визначені з точки зору абсолютної стереохімії як (R)- або як (S)-. Якщо не вказане інше, мається на увазі, що усі стереоізомерні форми сполук, розкриті в даному документі, розглядаються в контексті цього винаходу. Якщо сполуки, описані в даному документі, містять алкенові подвійні зв'язки, і якщо не вказане інше, мається на увазі, що цей винахід включає як E-, так і Z-геометричні ізомери (наприклад, цис- або транс-). Так само також мається на увазі, що включені всі можливі ізомери, а також їх рацемічні і оптично чисті форми і всі таутомерні форми. Термін "геометричний ізомер" означає E- або Z-геометричні ізомери (наприклад, цис- або транс-) алкенового подвійного зв'язку. Термін "позиційний ізомер" означає структурні ізомери щодо центрального кільця, такі як орто-, мета- і пара-ізомери щодо бензольного кільця.

"Таутомер" означає молекулу, де можливе протонне зміщення від одного атома молекули до іншого атома тієї ж молекули. У деяких варіантах здійснення сполуки, представлені в даному документі, існують у вигляді таутомерів. В умовах, коли таутомеризація є можливою, буде присутня хімічна рівновага таутомерів. Точне співвідношення таутомерів залежить від декількох чинників, зокрема фізичного стану, температури, розчинника і рН. Деякі приклади таутомерної рівноваги включають наступні.



"Необов'язковий" або "необов'язково" означають, що далі описана подія або обставина може відбуватися або не відбуватися, і що опис включає і випадки, коли подія або обставина відбувається, і випадки, в яких вона не відбувається. Наприклад, "необов'язково заміщений арил" означає, що арильний радикал є заміщеним або не є заміщеним, і що опис включає як заміщені арильні радикали, так і арильні радикали, що не мають заміщення.

"Фармацевтично прийнятна сіль" включає як солі приєднання кислоти, так і солі приєднання основи. Мається на увазі, що фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з піразольних сполук, описаних в даному документі, охоплює усі без виключення форми фармацевтично прийнятних солей. Переважними фармацевтично прийнятними солями сполук, описаних в даному документі, є фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти і фармацевтично прийнятні солі приєднання основи.

"Фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти" означає такі солі, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ, які не є небажаними з біологічної або іншої точки зору, і які утворені з використанням неорганічних кислот, таких як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, йодистоводнева кислота, фтористоводнева кислота, фосфориста кислота і т. п. Також включені солі, утворені з використанням органічних кислот, таких як аліфатичні моно- і дикарбонові кислоти, фенілзаміщені алканові кислоти, гідроксіалканові кислоти, алкандіові кислоти, ароматичні кислоти, аліфатичні і ароматичні сульфонові кислоти тощо, і вони включають, наприклад, оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, піровиноградну кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдалеву кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту і т. п. Таким чином, приклади солей включають сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, нітрати, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, трифторацетати, пропіонати, каприлати, ізобутирати, оксалати, малонати, сукцинат, суберати, себацати, фумарати, малеати, манделати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, фталати, бензолсульфонати, толуолсульфонати, фенілацетати, цитрати, лактати, малати, тартрати, метансульфонати і т. п. Також розглядаються солі амінокислот, такі як аргінати, глюконати і галактуронати (див., наприклад, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Солі приєднання кислоти основних сполук отримують шляхом приведення форм вільної основи в контакт з достатньою кількістю необхідної кислоти для отримання солі.

"Фармацевтично прийнятна сіль приєднання основи" означає такі солі, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних кислот, які не є небажаними з біологічної або іншої точки зору. Такі солі отримують при додаванні неорганічної основи або органічної основи до вільної кислоти. У деяких варіантах здійснення фармацевтично прийнятні солі приєднання основи утворюють з використанням металів або амінів, таких як лужні і лужноземельні метали

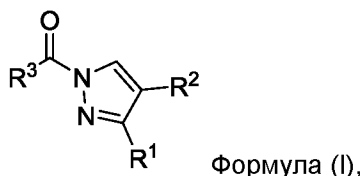
або органічні аміни. Солі, отримані з неорганічних основ, включають без обмеження солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю, алюмінію і т. п. Солі, отримані з органічних основ, включають без обмеження солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, зокрема заміщених амінів, що зустрічаються в природі, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, наприклад, ізопропіламіну, триметиламіну, діетиламіну, триетиламіну, трипропіламіну, етаноламіну, діетаноламіну, 2-диметиламіноетанолу, 2-діетиламіноетанолу, дициклогексиламіну, лізину, аргініну, гістидину, кофеїну, прокаїну, N,N-добензилетилендіаміну, хлорпрокаїну, гідрабаміну, холіну, бетаїну, етилендіаміну, етилендіаніліну, N-метилглюкаміну, глюкозаміну, метилглюкаміну, теоброміну, пуринів, піперазину, піперидину, N-етилпіперидину, поліамінних смол і т. п. Див. Berge et al., вище.

При використанні в даному документі "лікування", або "здійснення лікування", або "пом'якшення", або "полегшення" використовують взаємозамінним чином в даному документі. Такі терміни означають підхід до отримання сприятливих або бажаних результатів, зокрема без обмеження терапевтичної користі і/або профілактичної користі. Під "терапевтичною користю" мається на увазі усунення або зменшення інтенсивності головного розладу, лікування якого здійснюють. Також терапевтична користь досягається при усуненні або зменшенні інтенсивності одного або декількох фізіологічних симптомів, що асоціюються з головним розладом, так, що у пацієнта спостерігається поліпшення, не дивлячись на те, що пацієнт все ще уражений головним розладом. У разі профілактичної користі композиції вводять пацієнтові, схильному до ризику розвитку конкретного захворювання, або пацієнтові, що проявляє один або декілька фізіологічних симптомів захворювання, не дивлячись на те, що діагноз даного захворювання не був поставлений.

Сполуки

Сполуки формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описані в даному документі, які є модуляторами MAGL. В деяких варіантах здійснення сполуки є інгібіторами MAGL. В деяких варіантах здійснення сполуки формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описані в даному документі, і композиції, які містять ці сполуки, є придатними для усунення болю, лікування мігрені, склеродермії або неалкогольної жирової хвороби печінки (NASH).

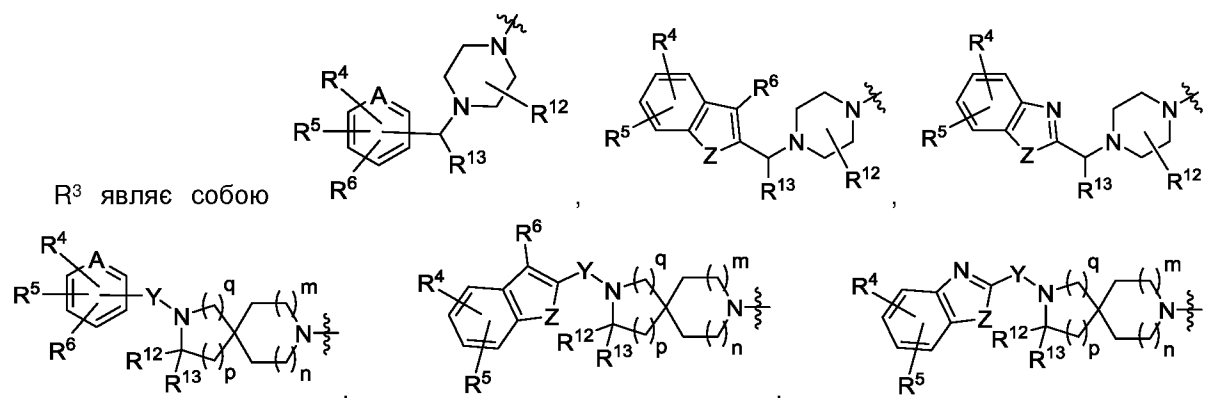
В деяких варіантах здійснення представлено сполуку формули (I),

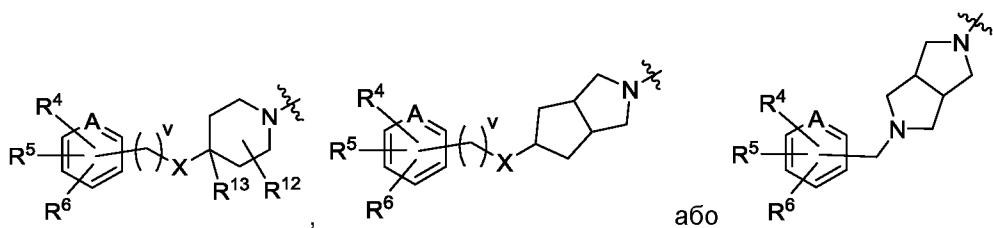


де

R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R² являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл або C₁₋₆галогеналкіл;





A являє собою N або C(H);

X являє собою -O-, -N(R¹⁶)- або -CH₂N(R¹⁶)CH₂-;

Y являє собою -CH₂- або -C(O)-;

Z являє собою -S-, -O- або -N(R¹⁸)-;

R⁴ являє собою H, галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C₃₋₈циклоалкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₃₋₈циклоалкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

R⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси або феніл;

R⁶ являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

R⁷ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, -C₁₋₆алкіл-OH, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

кожний R⁸ і кожний R⁹ незалежно вибрані з H і C₁₋₆алкілу; або R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;

кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R¹² являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

R¹³ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

кожний R¹⁴ незалежно вибраний з галогену, -OH, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкіл-OH, C₃₋₈циклоалкілу, -C(O)OH, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-C₁₋₆алкілу і -N(R¹⁷)C(O)-C₁₋₆алкілу;

R¹⁵ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R¹⁶ являє собою H, C₁₋₆алкіл, -C(O)-C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл-OH або -CH₂CO₂H;

R¹⁷ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R¹⁸ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

v дорівнює 0 або 1;

n дорівнює 0 або 1;

m дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0, 1 або 2; i

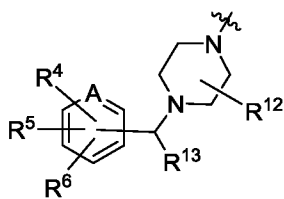
q дорівнює 0, 1 або 2;

або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

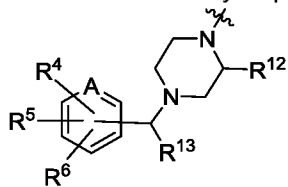
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою -CH₃, і R¹¹ являє собою -CH₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R² являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R² являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R² являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R² являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R² являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R² являє собою C₁₋₆галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R² являє собою -CF₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R³ являє собою

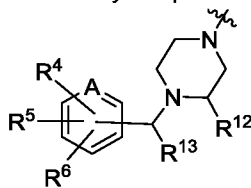


. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R³



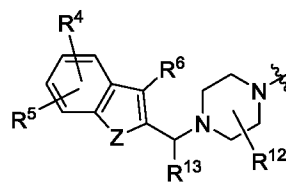
являє собою

. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку

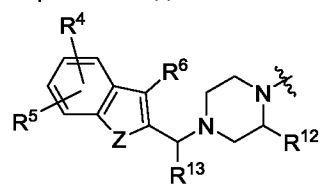


формули (I), де R³ являє собою

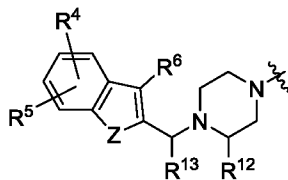
5 представлено сполуку формули (I), де A являє собою N. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де A являє собою C(H). В іншому варіанті здійснення



представлено сполуку формули (I), де R³ являє собою

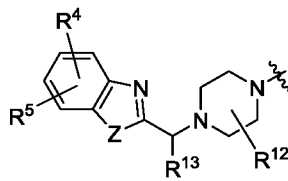


варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R³ являє собою



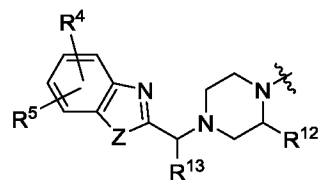
R³ являє собою

. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де



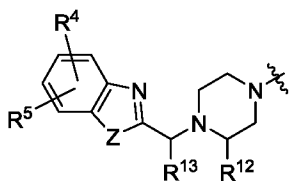
. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку

10 формули (I), де R³ являє собою



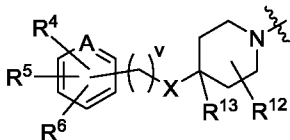
представлено сполуку формули (I), де R³ являє собою

варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R³ являє собою

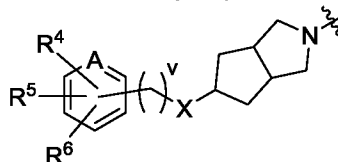


. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де Z

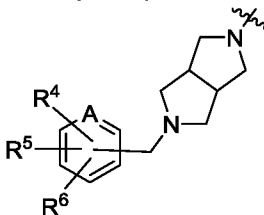
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^3 являє собою



R^6 . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою H, і R^{13} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою C_{1-6} алкіл, і R^{13} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою $-CH_3$, і R^{13} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою H, і R^{13} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою H, і R^{13} являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою C_{1-6} алкіл, і R^{13} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^{12} являє собою $-CH_3$, і R^{13} являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено



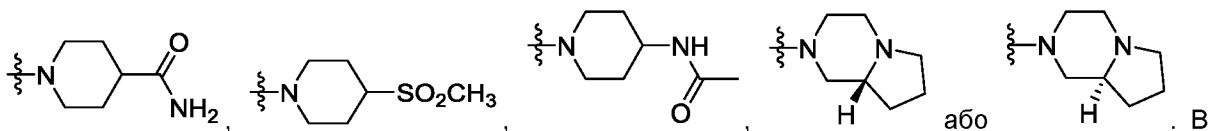
сполуку формули (I), де R^3 являє собою R^6 . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де X являє собою -O-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де X являє собою -N(R^{16})-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де X являє собою -N(H)-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де X являє собою -N(CH_3)-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де X являє собою -N(R^{16})-, і R^{16} являє собою -C₁₋₆алкіл-OH. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де X являє собою -CH₂N(R^{16})CH₂-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де X являє собою -CH₂N(H)CH₂-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де X являє собою -CH₂N(CH_3)CH₂-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де A являє собою N. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де A являє собою C(H). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де ν дорівнює 0. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де ν дорівнює 1. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^3 являє собою



В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C₃₋₈циклоалкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою галоген, -OR⁷, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C₁₋₆галогеналкіл. В іншому варіанті

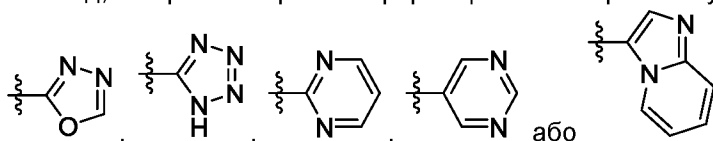
[illegible]

стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою



В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{1-9} гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{1-9} гетероарил. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероарил, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I) або її сольват, гідрат, таутомер,

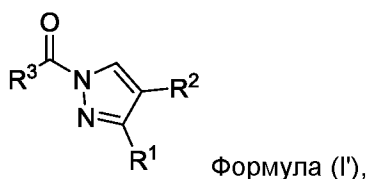
10 N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою



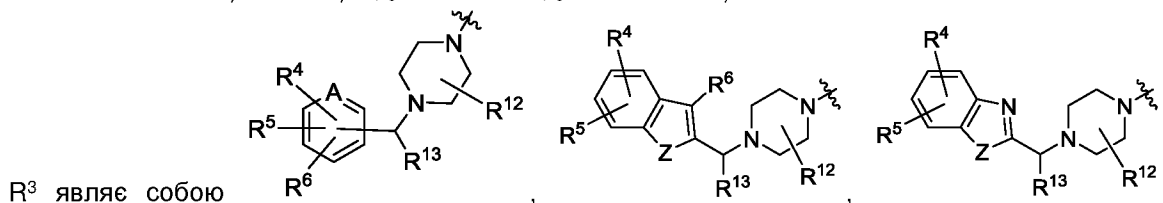
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^5 являє собою -OCF₃.

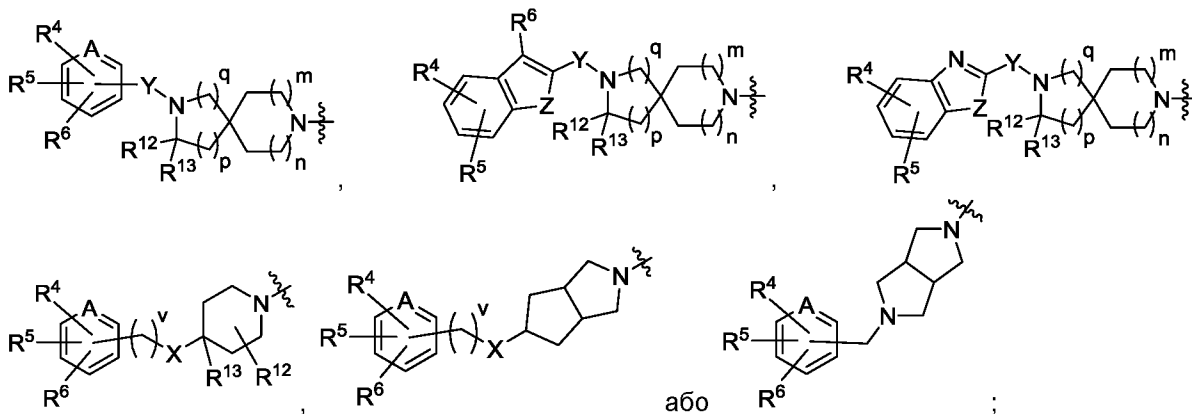
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^6 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^6 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^6 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^6 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^6 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^6 являє собою -CH₃.

30 В деяких варіантах здійснення представлено сполуку формули (I'),



35 де
 R^1 являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;
 R^2 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл або C_{1-6} галогеналкіл;





A являє собою N або C(H);

X являє собою -O-, -N(R¹⁶)- або -CH₂N(R¹⁶)CH₂-;

Y являє собою -CH₂- або -C(O)-;

Z являє собою -S-, -O- або -N(R¹⁸)-;

R⁴ являє собою H, галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

R⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси або феніл;

R⁶ являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

R⁷ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

кожний R⁸ і кожний R⁹ незалежно вибрані з H і C₁₋₆алкілу; або R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;

кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R¹² являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

R¹³ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

кожний R¹⁴ незалежно вибраний з галогену, -OH, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкіл-OH, C₃₋₈циклоалкілу, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-C₁₋₆алкілу і -N(R¹⁷)C(O)-C₁₋₆алкілу;

R¹⁵ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R¹⁶ являє собою H, C₁₋₆алкіл, -C(O)-C₁₋₆алкіл або -CH₂CO₂H;

R¹⁷ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R¹⁸ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

v дорівнює 0 або 1;

n дорівнює 0 або 1;

m дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0, 1 або 2; i

q дорівнює 0, 1 або 2;

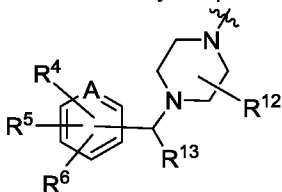
або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою -CH₃, і R¹¹ являє собою -CH₃.

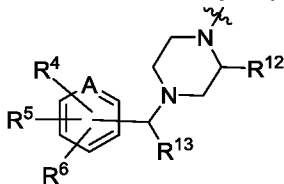
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R² являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R² являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R² являє собою -Cl. В іншому

варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^2 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^2 являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^2 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^2 являє собою $-CF_3$.

5 В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^3 являє собою

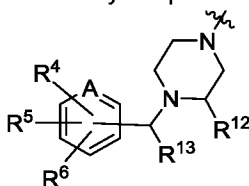


. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^3



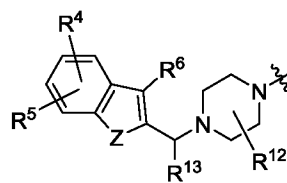
являє собою

. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку

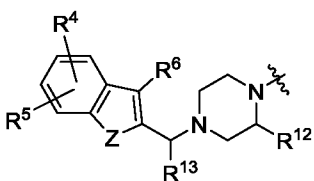


формули (I'), де R^3 являє собою . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де A являє собою N. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де A являє собою C(H). В іншому варіанті здійснення

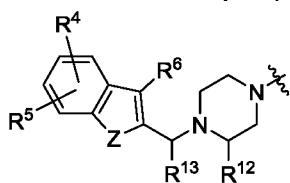
10



представлено сполуку формули (I'), де R^3 являє собою . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^3 являє собою

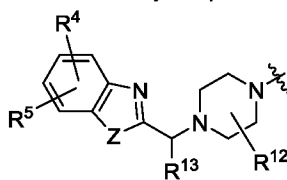


. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де

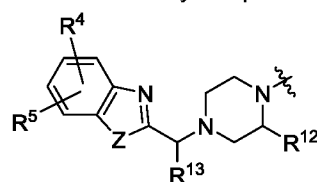


R^3 являє собою

. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку



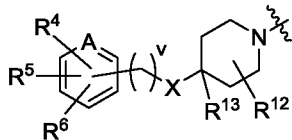
15 формули (I'), де R^3 являє собою



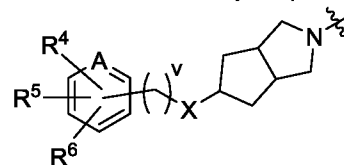
представлено сполуку формули (I'), де R^3 являє собою . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^3 являє собою

представлено сполуку формули (I'), де R¹² являє собою -CH₃, і R¹³ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹² являє собою H, і R¹³ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹² являє собою H, і R¹³ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹² являє собою C₁₋₆алкіл, і R¹³ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R¹² являє собою -CH₃, і R¹³ являє собою -CH₃.

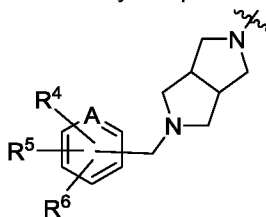
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^3 являє собою



R^6 . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою Н. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою Н, і R^{13} являє собою Н. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') де R^{12} являє собою C_{1-6} алкіл, і R^{13} являє собою Н. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою $-CH_3$, і R^{13} являє собою Н. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою Н, і R^{13} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою Н, і R^{13} являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою C_{1-6} алкіл, і R^{13} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^{12} являє собою $-CH_3$, і R^{13} являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті

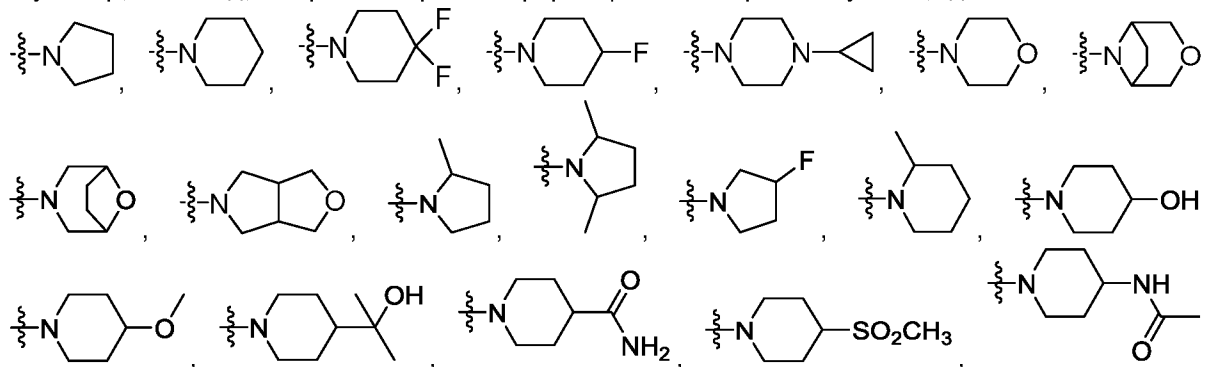


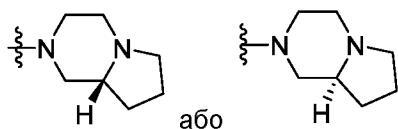
здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^3 являє собою R^6 . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де X являє собою -O-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де X являє собою -N(R^{16})-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де X являє собою -N(H)-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де X являє собою -N(CH₃)-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де X являє собою -CH₂N(R^{16})CH₂-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де X являє собою -CH₂N(H)CH₂-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де X являє собою -CH₂N(CH₃)CH₂-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де A являє собою N. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де A являє собою C(H). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де v дорівнює 0. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де v дорівнює 1. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^3 являє собою



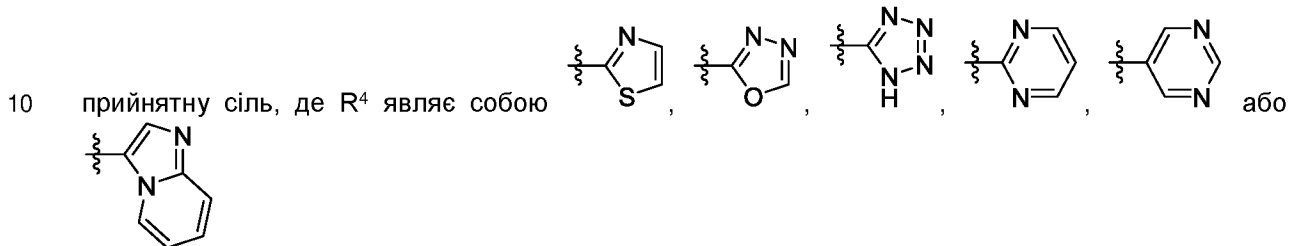
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою галоген, -OR⁷, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або

фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою -OR⁷. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл, де фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл необов'язково заміщені галогеном або C_{1-6} галогеналкілом. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл, де фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл є незаміщеними. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл, де фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл заміщені галогеном або C_{1-6} галогеналкілом. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл, де фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл заміщені -Cl або -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C_{2-9} гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою незаміщений C_{2-9} гетероциклоалкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C_{2-9} гетероциклоалкіл, заміщений 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою





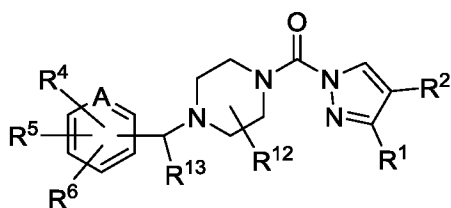
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{1-9} гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{1-9} гетероарил. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероарил, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I') або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично



В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^5 являє собою -OCF₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^6 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^6 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^6 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^6 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^6 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I'), де R^6 являє собою -CH₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), яка характеризується структурою формули (Ia),



Формула (Ia),

35 де
 R^1 являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;
 R^2 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл або C_{1-6} галогеналкіл;
A являє собою N або C(H);
 R^4 являє собою H, галоген, -OR⁷, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, -
40 C(O)NR⁸R⁹, C_{2-9} гетероциклоалкіл, - C_{1-6} алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{2-9} гетероциклоалкіл, - C_{1-6} алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R^{14} ;
 R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси або феніл;
 R^6 являє собою H, галоген або C_{1-6} алкіл;
45 R^7 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9}

гетероарил, де C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R^{14} ;

кожний R^8 і кожний R^9 незалежно вибрані з H і C_{1-6} алкілу; або R^8 і R^9 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалکیلного кільця;

5 кожний з R^{10} і R^{11} незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R^{12} являє собою H, галоген або C_{1-6} алкіл;

R^{13} являє собою H або C_{1-6} алкіл;

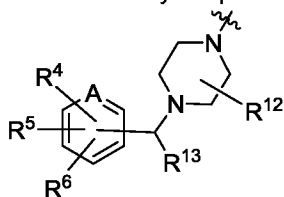
кожний R^{14} незалежно вибраний з галогену, -OH, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, - C_{1-6} алкіл-OH, C_{3-8} циклоалкілу, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂- C_{1-6} алкілу і -N(R¹⁷)C(O)- C_{1-6} алкілу;

10 R^{15} являє собою H або C_{1-6} алкіл; і

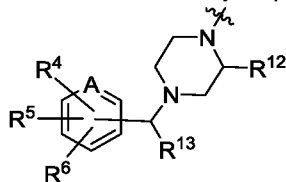
R^{17} являє собою H або C_{1-6} алкіл;

або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^3 являє собою

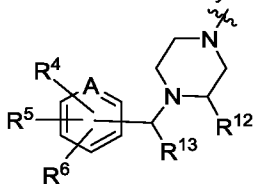


. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), де R^3



15 являє собою

. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку



формули (I), де R^3 являє собою

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою -C(O)OR¹⁵. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою

20 -C(O)OR¹⁵, і R^{15} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою -C(O)OR¹⁵, і R^{15} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою -C(O)OR¹⁵, і R^{15} являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою

25 C(O)NR¹⁰R¹¹. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R^{10} являє собою H, і R^{11} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R^{10} являє собою H, і R^{11} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R^{10} являє собою H, і R^{11} являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^1 являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R^{10} являє собою -CH₃, і R^{11} являє собою -CH₃.

30 формули (Ia), де R^1 являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R^{10} являє собою -CH₃, і R^{11} являє собою -CH₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^2 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^2 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^2 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^2 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^2 являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^2 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^2 являє собою -CF₃.

35 В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^2 являє собою -CF₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою H. В іншому

40 варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою H.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою H. В іншому

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою H.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою H.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою H.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою H.

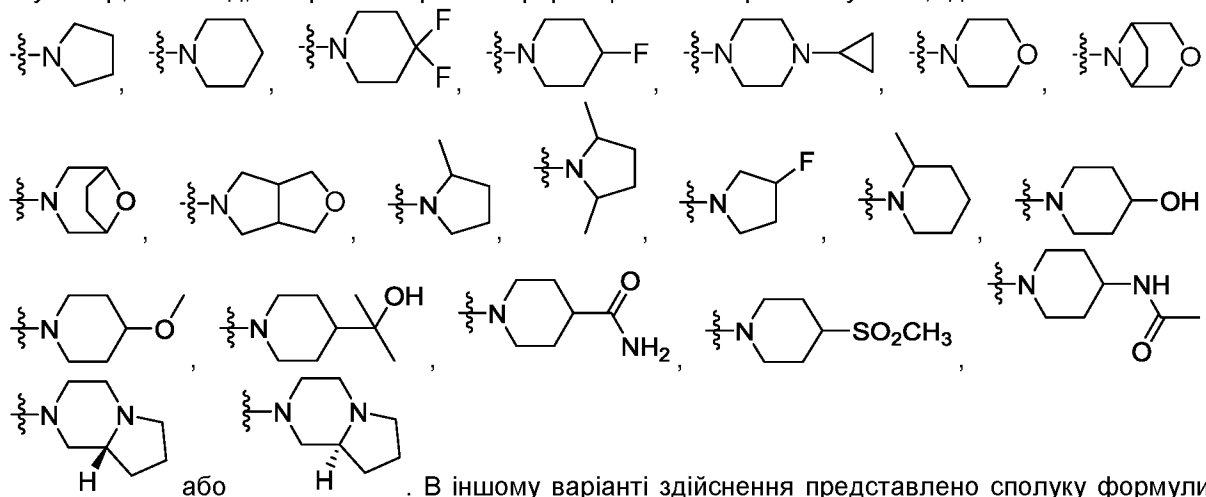
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою H.

варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{13} являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою H, і R^{13} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою H, і R^{13} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою H, і R^{13} являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою C_{1-6} алкіл, і R^{13} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою $-CH_3$, і R^{13} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою C_{1-6} алкіл, і R^{13} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^{12} являє собою $-CH_3$, і R^{13} являє собою $-CH_3$.

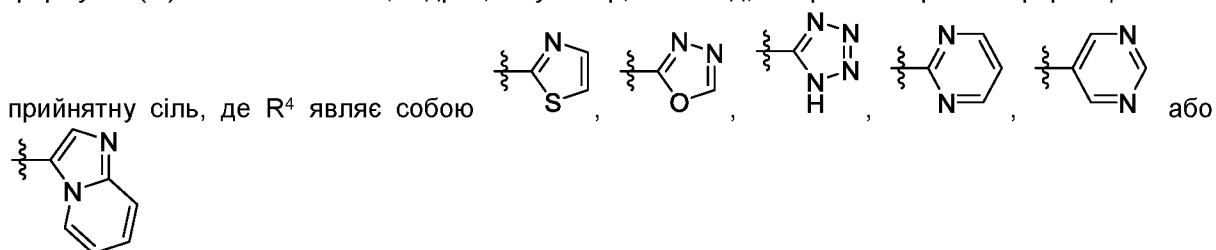
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де А являє собою С(Н). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де А являє собою N.

[illegible]

фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{2-9} гетероциклоалкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероциклоалкіл, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою



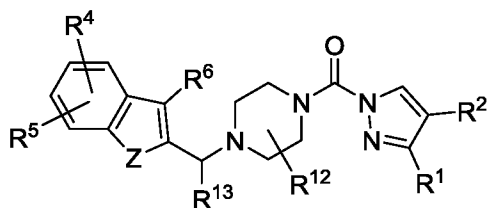
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{1-9} гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{1-9} гетероарил. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероарил, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично



В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^5 являє собою -OCF₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^6 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^6 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^6 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^6 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^6 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ia), де R^6 являє собою -CH₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), яка характеризується структурою формули (Ib),



Формула (Ib),

де

5

R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;R² являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл або C₁₋₆галогеналкіл;Z являє собою -S-, -O- або -N(R¹⁸)-;

R⁴ являє собою H, галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил, C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

10

R⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси або феніл;R⁶ являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

15

R⁷ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

кожний R⁸ і кожний R⁹ незалежно вибрані з H і C₁₋₆алкілу; або R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;

кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно являє собою H або C₁₋₆алкіл;

20

R¹² являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;R¹³ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

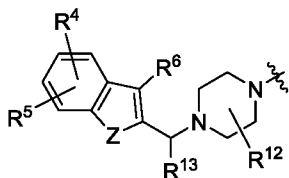
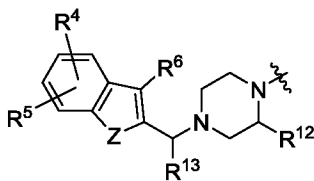
кожний R¹⁴ незалежно вибраний з галогену, -OH, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкіл-OH, C₃₋₈циклоалкілу, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-C₁₋₆алкілу і -N(R¹⁷)C(O)-C₁₋₆алкілу;

R¹⁵ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

25

R¹⁷ являє собою H або C₁₋₆алкіл; іR¹⁸ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

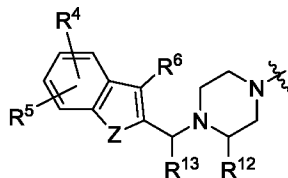
або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R³ являє собою. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R³

30

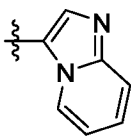
являє собою

. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку

формули (Ib), де R³ являє собою

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R¹ являє

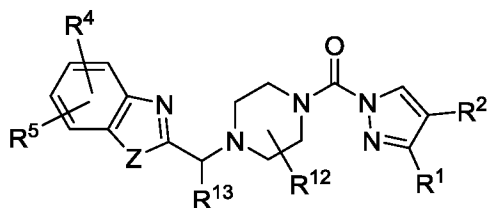
35



В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^5 являє собою -OCF₃.

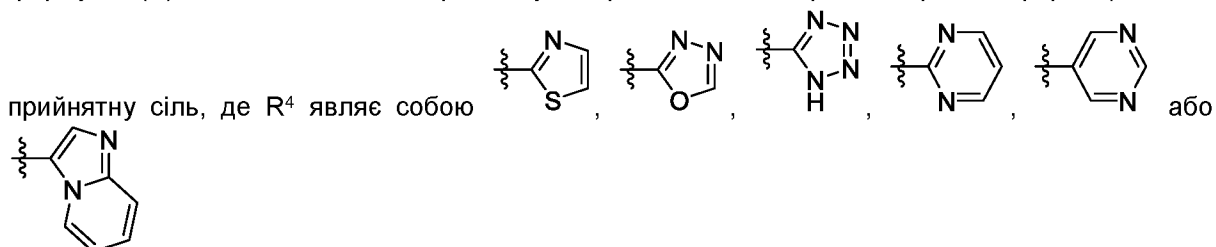
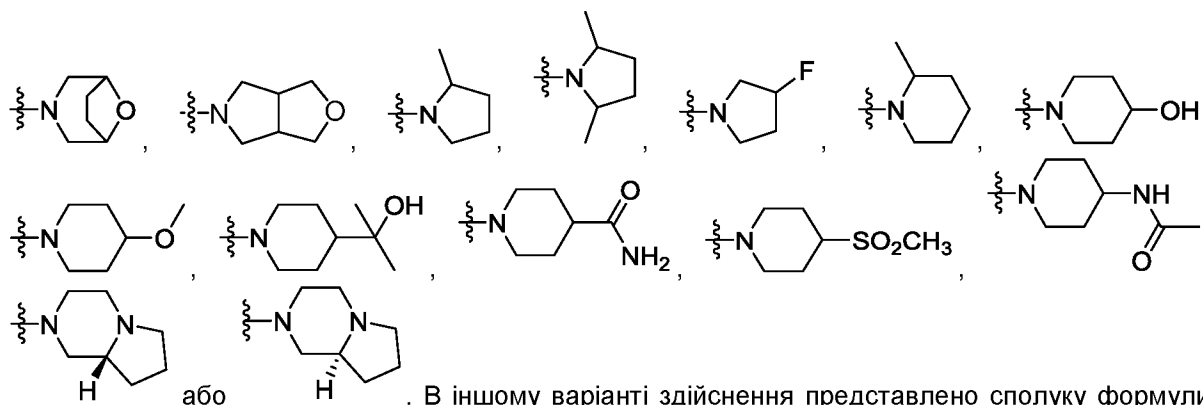
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^6 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^6 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^6 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^6 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^6 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ib), де R^6 являє собою -CH₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), яка характеризується структурою формули (Ic),



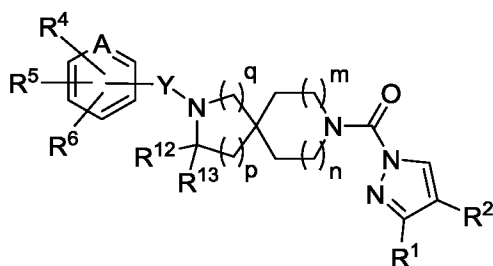
Формула (Ic),

де
 R^1 являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;
 R^2 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл або C_{1-6} галогеналкіл;
 Z являє собою -S-, -O- або -N(R¹⁸)-;
 R^4 являє собою H, галоген, -OR⁷, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C_{2-9} гетероциклоалкіл, - C_{1-6} алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{2-9} гетероциклоалкіл, - C_{1-6} алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R^{14} ;
 R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси або феніл;
 R^7 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R^{14} ;
кожний R^8 і кожний R^9 незалежно вибрані з H і C_{1-6} алкілу; або R^8 і R^9 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;
кожний з R^{10} і R^{11} незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл;
 R^{12} являє собою H, галоген або C_{1-6} алкіл;
 R^{13} являє собою H або C_{1-6} алкіл;
кожний R^{14} незалежно вибраний з галогену, -OH, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, - C_{1-6} алкіл-OH, C_{3-8} циклоалкілу, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂- C_{1-6} алкілу і -N(R¹⁷)C(O)- C_{1-6} алкілу;
 R^{15} являє собою H або C_{1-6} алкіл;
 R^{17} являє собою H або C_{1-6} алкіл; і
 R^{18} являє собою H або C_{1-6} алкіл;
або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^3 являє собою



В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ic), де R^5 являє собою -OCF₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), яка характеризується структурою формули (Id),



Формула (Id),

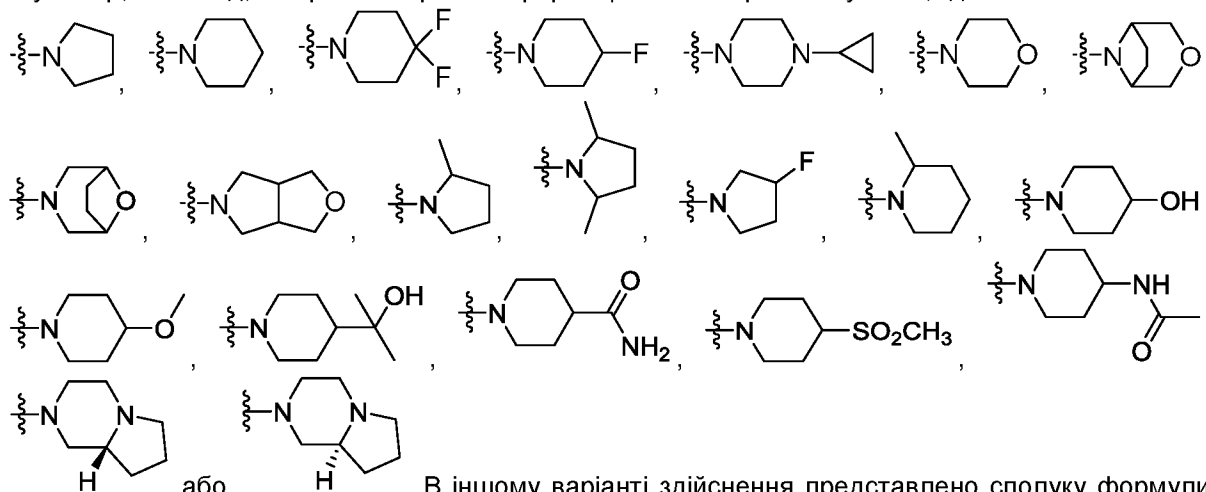
де

 R^1 являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹; R^2 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл або C_{1-6} галогеналкіл;

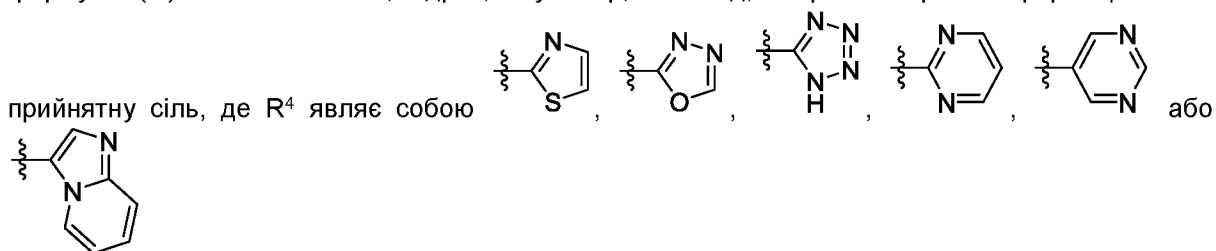
A являє собою N або C(H);

Y являє собою -CH₂- або -C(O)-; R^4 являє собою H, галоген, -OR⁷, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, -

стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою $-OR^7$, і R^7 являє собою феніл, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл, де феніл, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл заміщені $-Cl$ або $-CF_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{2-9} гетероциклоалкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероциклоалкіл, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою



В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{1-9} гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{1-9} гетероарил. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероарил, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично



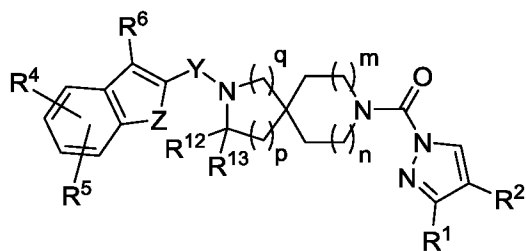
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою $-Cl$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою $-F$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою $-CF_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^5 являє собою $-OCF_3$.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^6 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^6 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^6 являє собою $-Cl$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^6 являє собою $-F$. В іншому

варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^6 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Id), де R^6 являє собою $-CH_3$.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), яка характеризується структурою формули (Ie),

5



Формула (Ie),

де

R^1 являє собою $-C(O)OR^{15}$ або $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

10 R^2 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл або C_{1-6} галогеналкіл;

Y являє собою $-CH_2-$ або $-C(O)-$;

Z являє собою $-S-$, $-O-$ або $-N(R^{18})-$;

15 R^4 являє собою H, галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкіл, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{2-9} гетероциклоалкіл, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R^{14} ;

R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси або феніл;

R^6 являє собою H, галоген або C_{1-6} алкіл;

20 R^7 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R^{14} ;

кожний R^8 і кожний R^9 незалежно вибрані з H і C_{1-6} алкілу; або R^8 і R^9 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;

кожний з R^{10} і R^{11} незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл;

25 R^{12} являє собою H, галоген або C_{1-6} алкіл;

R^{13} являє собою H або C_{1-6} алкіл;

кожний R^{14} незалежно вибраний з галогену, $-OH$, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкіл- $-OH$, C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкілу і $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкілу;

R^{15} являє собою H або C_{1-6} алкіл;

30 R^{17} являє собою H або C_{1-6} алкіл;

R^{18} являє собою H або C_{1-6} алкіл;

n дорівнює 0 або 1;

m дорівнює 0 або 1;

p дорівнює 0, 1 або 2; i

35 q дорівнює 0, 1 або 2;

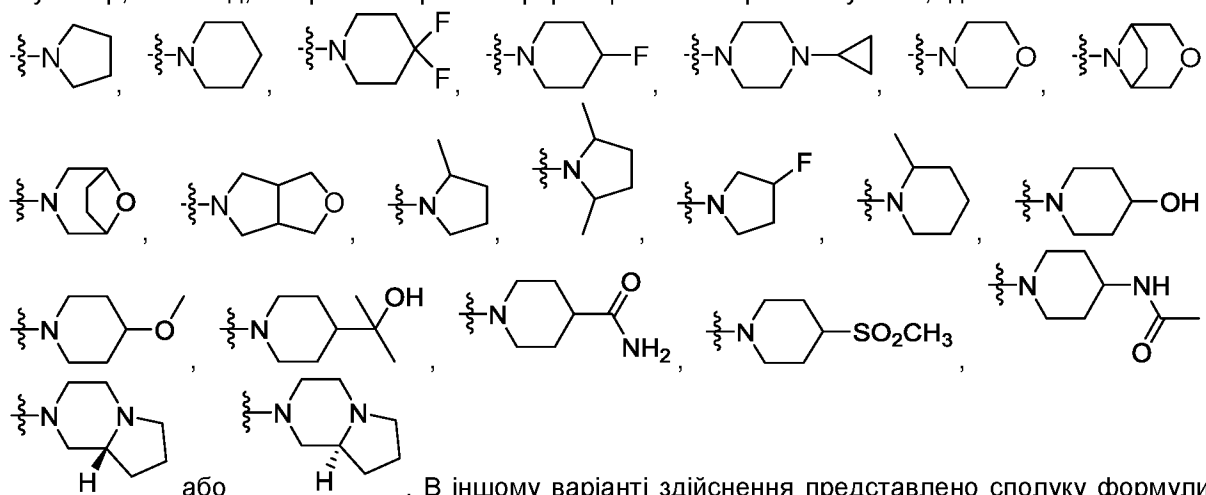
або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^1 являє собою $-C(O)OR^{15}$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^1 являє собою $-C(O)OR^{15}$, і R^{15} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^1 являє собою $-C(O)OR^{15}$, і R^{15} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^1 являє собою $-C(O)OR^{15}$, і R^{15} являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^1 являє собою $-C(O)NR^{10}R^{11}$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^1 являє собою $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} являє собою H, і R^{11} являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^1 являє собою $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} являє собою H, і R^{11} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^1 являє собою $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} являє собою H, і R^{11} являє собою $-CH_3$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^1 являє собою $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} являє собою C_{1-6} алкіл, і R^{11} являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^1 являє собою $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} являє собою $-CH_3$, і R^{11} являє собою $-CH_3$.

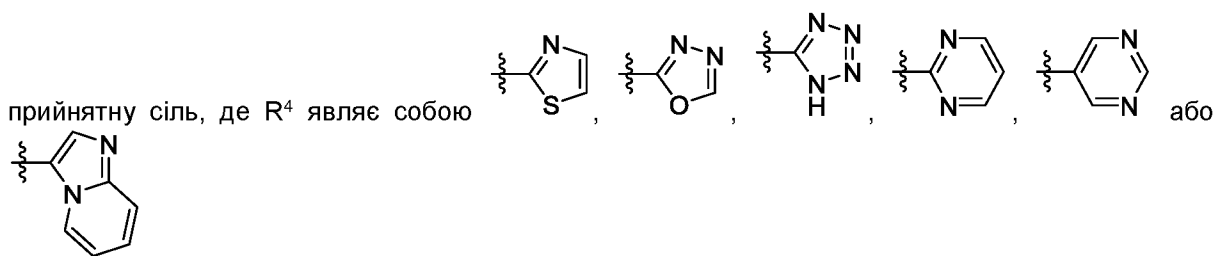
50

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^2 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^2 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^2 являє собою $-Cl$. В

здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою C₁₋₆галогеналкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою C₁₋₆галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою феніл, піридил, піримідиніл, піридининіл або піразиніл, де феніл, піридил, піримідиніл, піридининіл або піразиніл замінюються галогеном або C₁₋₆галогеналкілом. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою феніл, піридил, піримідиніл, піридининіл або піразиніл, де феніл, піридил, піримідиніл, піридининіл або піразиніл є незаміщеними. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою феніл, піридил, піримідиніл, піридининіл або піразиніл, де феніл, піридил, піримідиніл, піридининіл або піразиніл замінюються галогеном або C₁₋₆галогеналкілом. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою феніл, піридил, піримідиніл, піридининіл або піразиніл, де феніл, піридил, піримідиніл, піридининіл або піразиніл замінюються -Cl або -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C₂₋₉гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою незаміщений C₂₋₉гетероциклоалкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C₂₋₉гетероциклоалкіл, заміщений 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою



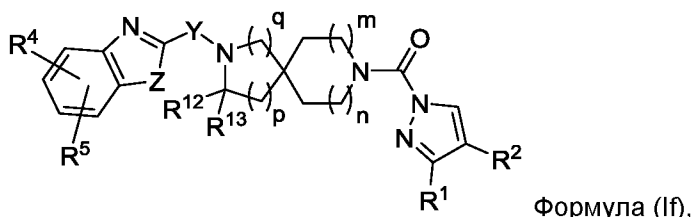
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C₁₋₉гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою незаміщений C₁₋₉гетероарил. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C₂₋₉гетероарил, заміщений 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично



В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^5 являє собою -OCF₃.

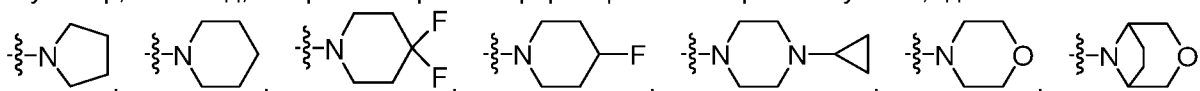
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^6 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^6 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^6 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^6 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^6 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ie), де R^6 являє собою -CH₃.

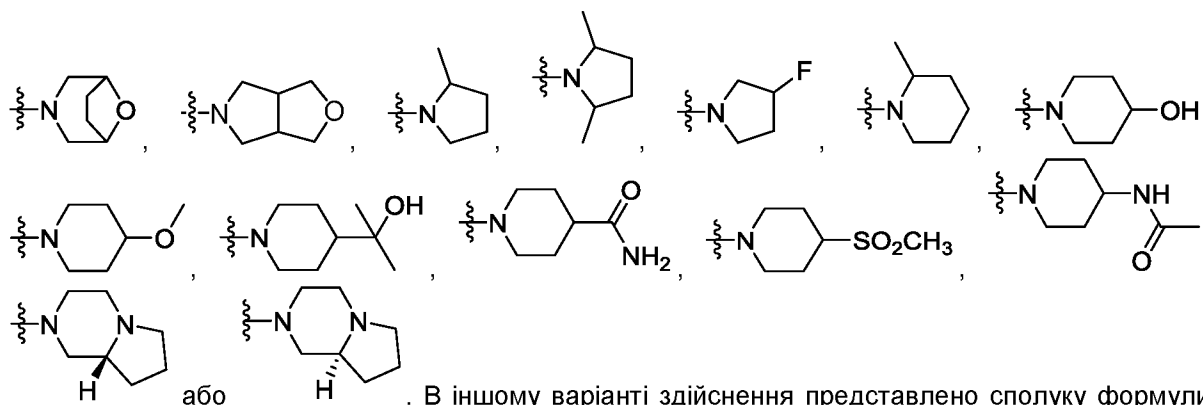
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), яка характеризується структурою формули (If),



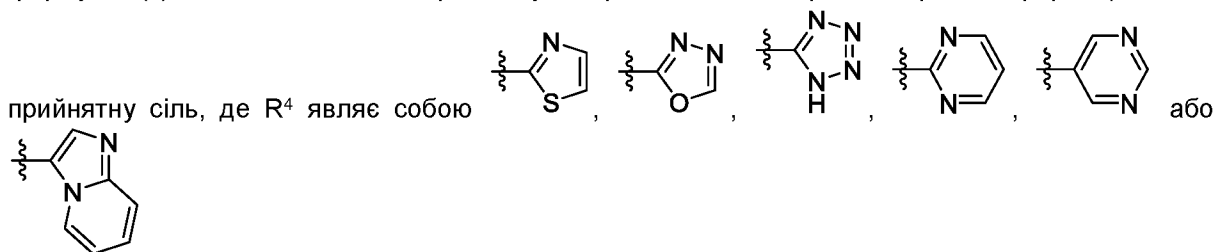
де
 R^1 являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;
 R^2 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл або C_{1-6} галогеналкіл;
Y являє собою -CH₂- або -C(O)-;
Z являє собою -S-, -O- або -N(R¹⁸)-;
 R^4 являє собою H, галоген, -OR⁷, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C_{2-9} гетероциклоалкіл, - C_{1-6} алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{2-9} гетероциклоалкіл, - C_{1-6} алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R^{14} ;
 R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси або феніл;
 R^7 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R^{14} ;
кожний R^8 і кожний R^9 незалежно вибрані з H і C_{1-6} алкілу; або R^8 і R^9 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані в утворення гетероциклоалкільного кільця;
кожний з R^{10} і R^{11} незалежно являє собою H або C_{1-6} алкіл;
 R^{12} являє собою H, галоген або C_{1-6} алкіл;
 R^{13} являє собою H або C_{1-6} алкіл;
кожний R^{14} незалежно вибраний з галогену, -OH, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{1-6} алкокси, - C_{1-6} алкіл-OH, C_{3-8} циклоалкілу, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂- C_{1-6} алкілу і -N(R¹⁷)C(O)- C_{1-6} алкілу;
 R^{15} являє собою H або C_{1-6} алкіл;
 R^{17} являє собою H або C_{1-6} алкіл;
 R^{18} являє собою H або C_{1-6} алкіл;

формули (I_f) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де m дорівнює 0, n дорівнює 0, q дорівнює 2, і р дорівнює 1.

[illegible]

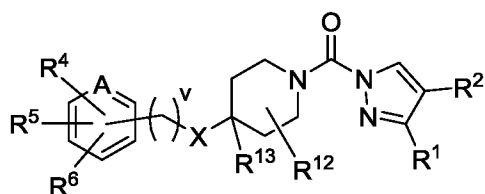


В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{1-9} гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{1-9} гетероарил. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероарил, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично



В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (If), де R^5 являє собою -OCF₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), яка характеризується структурою формули (Ig),



Формула (Ig),

де

 R^1 являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹; R^2 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл або C_{1-6} галогеналкіл;

A являє собою N або C(H);

X являє собою -O-, -N(R¹⁶)- або -CH₂N(R¹⁶)CH₂-;

R^4 являє собою H, галоген, -OR⁷, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C_{2-9} гетероциклоалкіл, - C_{1-6} алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{2-9} гетероциклоалкіл, - C_{1-6} алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил

необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

R⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси або феніл;

R⁶ являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

5 R⁷ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

кожний R⁸ і кожний R⁹ незалежно вибрані з H і C₁₋₆алкілу; або R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;

кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно являє собою H або C₁₋₆алкіл;

10 R¹² являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

R¹³ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

кожний R¹⁴ незалежно вибраний з галогену, -OH, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкіл-OH, C₃₋₈циклоалкілу, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-C₁₋₆алкілу і -N(R¹⁷)C(O)-C₁₋₆алкілу;

R¹⁵ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

15 R¹⁶ являє собою H, C₁₋₆алкіл, -C(O)-C₁₋₆алкіл або -CH₂CO₂H;

R¹⁷ являє собою H або C₁₋₆алкіл; і

v дорівнює 0 або 1;

або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою -CH₃, і R¹¹ являє собою -CH₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R² являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R² являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R² являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R² являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R² являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R² являє собою C₁₋₆галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R² являє собою -CF₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹³ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹³ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹³ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою H, і R¹³ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою H, і R¹³ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою C₁₋₆алкіл, і R¹³ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою -CH₃, і R¹³ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою C₁₋₆алкіл, і R¹³ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R¹² являє собою -CH₃, і R¹³ являє собою -CH₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де A являє собою N. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де A являє собою C(H).

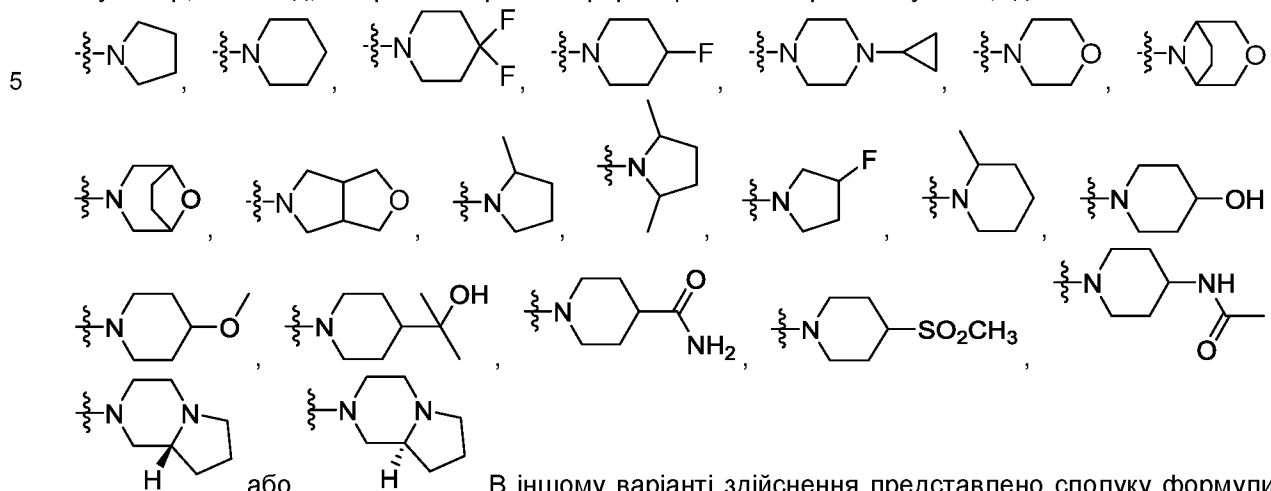
60 В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де X являє собою -O-. В

іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де X являє собою $-N(R^{16})-$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де X являє собою $-N(H)-$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де X являє собою $-N(CH_3)-$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де X являє собою $-CH_2N(R^{16})CH_2-$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де X являє собою $-CH_2N(H)CH_2-$. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де X являє собою $-CH_2N(CH_3)CH_2-$.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де v дорівнює 0. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де v дорівнює 1.

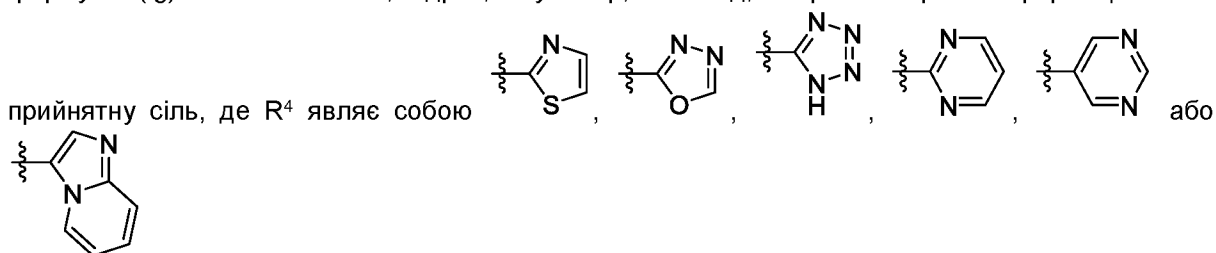
[illegible]

сполуку формули (Ig) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероциклоалкіл, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою



10 В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{1-9} гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{1-9} гетероарил. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероарил, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично

15



20 В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^5 являє собою -OCF₃.

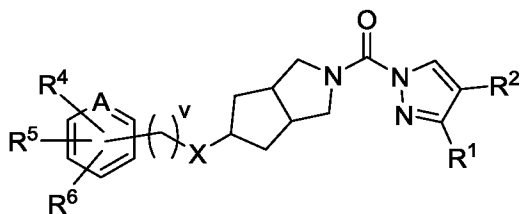
25

30

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^6 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^6 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^6 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^6 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^6 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ig), де R^6 являє собою -CH₃.

35

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), яка характеризується структурою формули (Ih),



Формула (Ih),

де

R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;5 R² являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл або C₁₋₆галогеналкіл;

A являє собою N або C(H);

X являє собою -O-, -N(R¹⁶)- або -CH₂N(R¹⁶)CH₂-;

R⁴ являє собою H, галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

R⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси або феніл;R⁶ являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

R⁷ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

кожний R⁸ і кожний R⁹ незалежно вибрані з H і C₁₋₆алкілу; або R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;

кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно являє собою H або C₁₋₆алкіл;

кожний R¹⁴ незалежно вибраний з галогену, -OH, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкіл-OH, C₃₋₈циклоалкілу, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-C₁₋₆алкілу і -N(R¹⁷)C(O)-C₁₋₆алкілу;

R¹⁵ являє собою H або C₁₋₆алкіл;R¹⁶ являє собою H, C₁₋₆алкіл, -C(O)-C₁₋₆алкіл або -CH₂CO₂H;R¹⁷ являє собою H або C₁₋₆алкіл; і

v дорівнює 0 або 1;

або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою C₁₋₆алкіл, і R¹¹ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою -CH₃, і R¹¹ являє собою -CH₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R² являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R² являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R² являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R² являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R² являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R² являє собою C₁₋₆галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R² являє собою -CF₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де A являє собою N. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де A являє собою C(H).

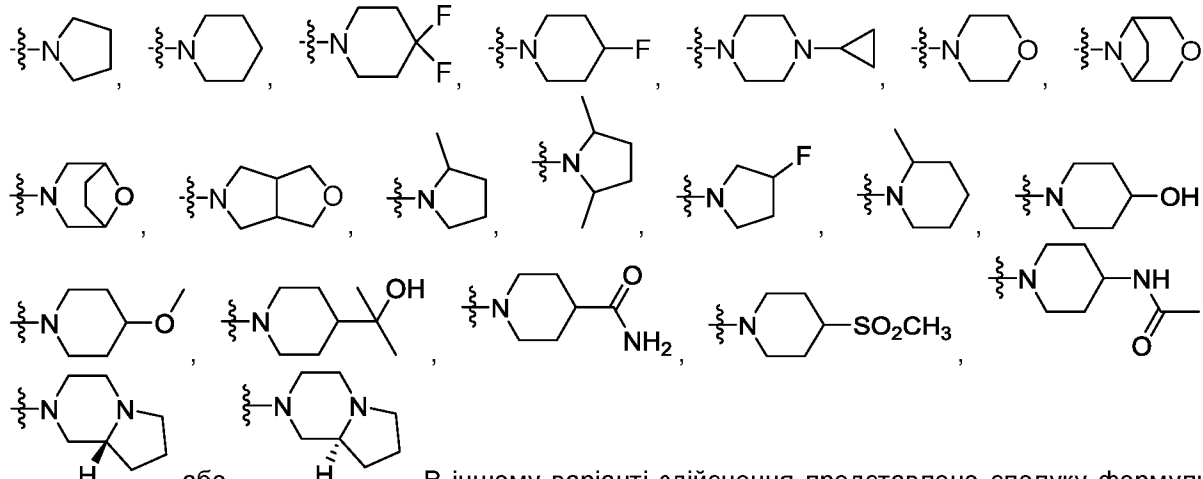
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де X являє собою -O-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де X являє собою -N(R¹⁶)-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де X являє собою -N(H)-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де X являє собою -N(CH₃)-. В

іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де X являє собою -CH₂N(R¹⁶)CH₂-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де X являє собою -CH₂N(H)CH₂-. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де X являє собою -CH₂N(CH₃)CH₂-.

5 В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де v дорівнює 0. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де v дорівнює 1.

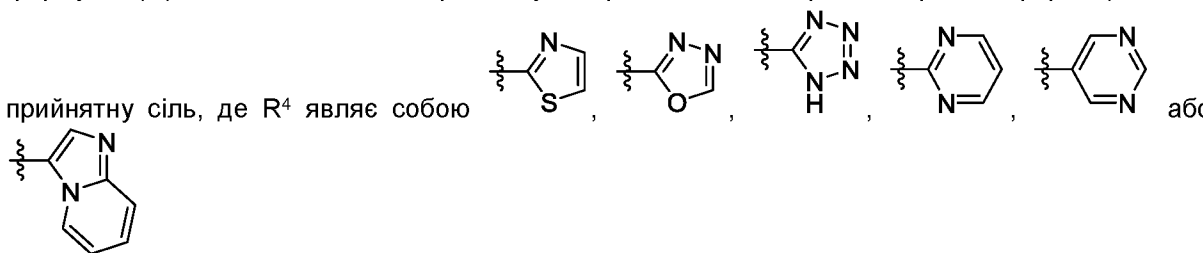
[illegible]

таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою



5  або . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C₁₋₉гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою незаміщений C₁₋₉гетероарил. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C₂₋₉гетероарил, заміщений 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично

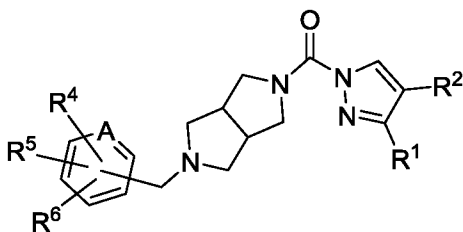
прийнятну сіль, де R^4 являє собою



В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою C₁₋₆галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою C₁₋₆галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁵ являє собою -OCF₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁶ являє собою Н. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁶ являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁶ являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁶ являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁶ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (Ih), де R⁶ являє собою -CH₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (I), яка характеризується структурою формули (II),



Формула (II),

де

R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;5 R² являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл або C₁₋₆галогеналкіл;

А являє собою N або C(H);

R⁴ являє собою H, галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил

10 не обов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;R⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси або феніл;R⁶ являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

R⁷ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил не обов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

15 кожний R⁸ і кожний R⁹ незалежно вибрані з H і C₁₋₆алкілу; або R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;

кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно являє собою H або C₁₋₆алкіл;

кожний R¹⁴ незалежно вибраний з галогену, -OH, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкіл-OH, C₃₋₈циклоалкілу, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-C₁₋₆алкілу і -N(R¹⁷)C(O)-C₁₋₆алкілу;

20 R¹⁵ являє собою H або C₁₋₆алкіл; іR¹⁷ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

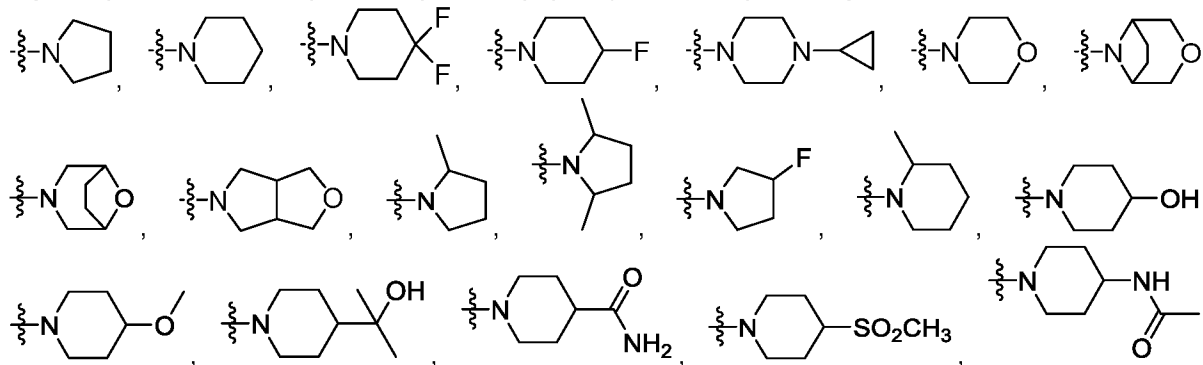
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵, і R¹⁵ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою H, і R¹¹ являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R¹ являє собою -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ являє собою -CH₃, і R¹¹ являє собою -CH₃.

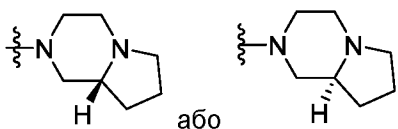
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R² являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R² являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R² являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R² являє собою C₁₋₆алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R² являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R² являє собою C₁₋₆галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де R² являє собою -CF₃.

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де А являє собою N. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II), де А являє собою C(H).

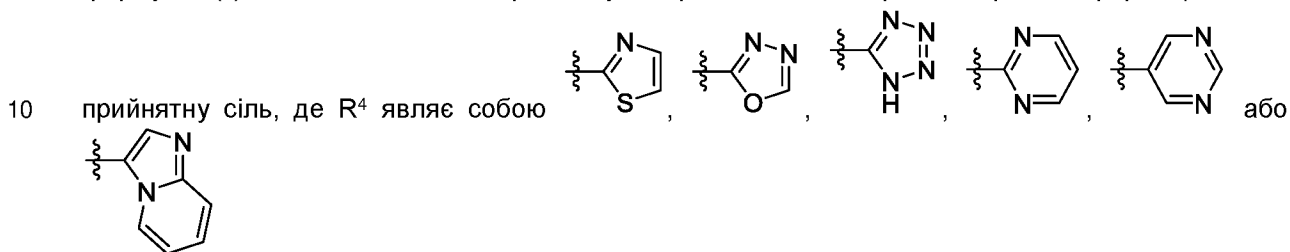
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил не обов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (II) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою галоген, -OR⁷, C₁₋₆галогеналкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋

гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C₁₋₆галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою C₁₋₆галогеналкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою C₁₋₆галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл, де фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл необов'язково заміщені галогеном або C₁₋₆галогеналкілом. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл, де фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл є незаміщеними. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл, де фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл заміщені галогеном або C₁₋₆галогеналкілом. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою -OR⁷, і R⁷ являє собою фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл, де фенол, піридил, піримідиніл, піридиніл або піразиніл заміщені -Cl або -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C₂₋₉гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою незаміщений C₂₋₉гетероциклоалкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою C₂₋₉гетероциклоалкіл, заміщений 1 або 2 R¹⁴. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R⁴ являє собою





В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{1-9} гетероарил, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{1-9} гетероарил. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль, де R^4 являє собою C_{2-9} гетероарил, заміщений 1 або 2 R^{14} . В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li) або її сольват, гідрат, таутомер, N-оксид, стереоізомер або фармацевтично



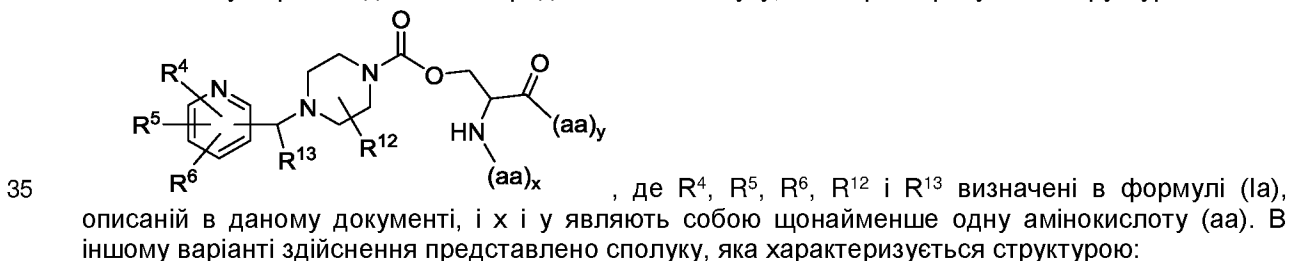
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою -CH₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою -CF₃. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою C_{1-6} галогеналкокси. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^5 являє собою -OCF₃.

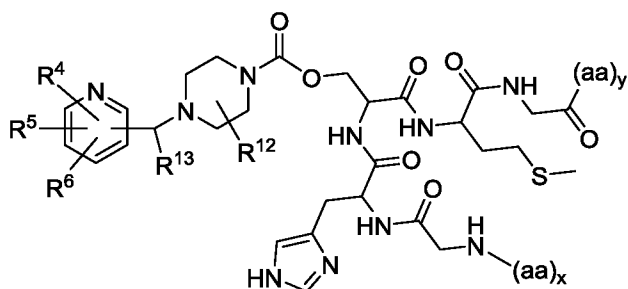
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^6 являє собою H. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^6 являє собою галоген. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^6 являє собою -Cl. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^6 являє собою -F. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^6 являє собою C_{1-6} алкіл. В іншому варіанті здійснення представлено сполуку формули (li), де R^6 являє собою -CH₃.

Додаткові варіанти здійснення, передбачені в даному документі, включають комбінації з одного або декількох конкретних варіантів здійснення, викладених вище.

В деяких варіантах здійснення сполуку, розкрито в даному документі, вибрано з прикладів 1-456.

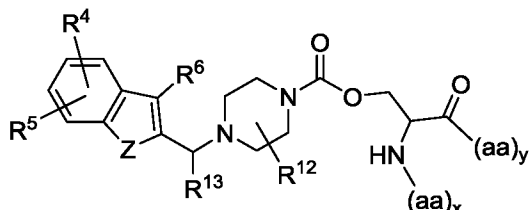
В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:



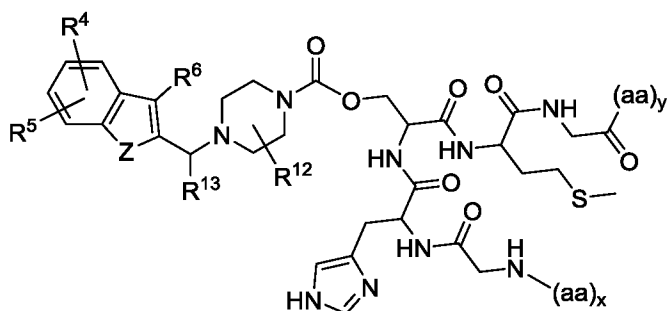


формулі (Ia), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa).

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:

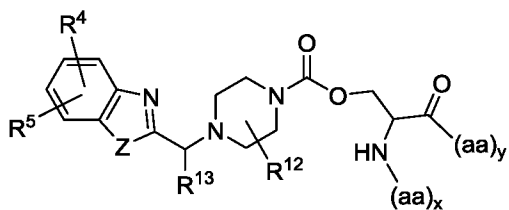


5 де R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} і Z визначені в формулі (Ib), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:

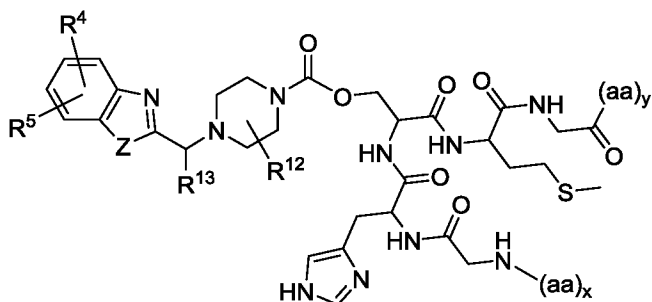


10 де R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} і Z визначені в формулі (Ib), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa).

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:

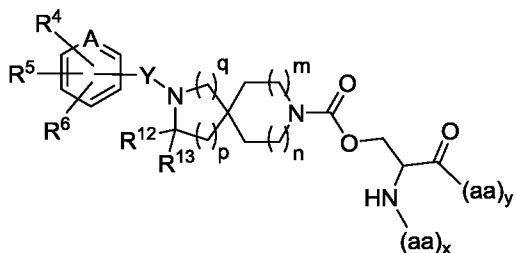


15 де R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} і Z визначені в формулі (Ic), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:

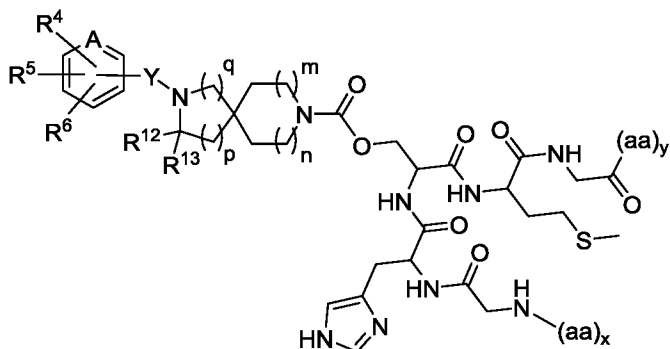


формулі (Ic), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa).

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:

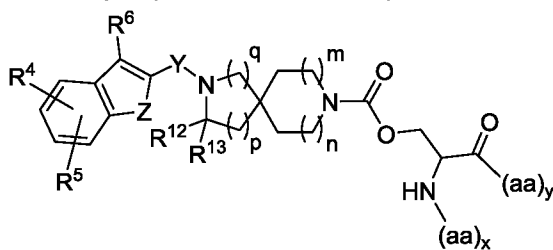


, де R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} , A , Y , m , n , p і q визначені в формулі (Id), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:

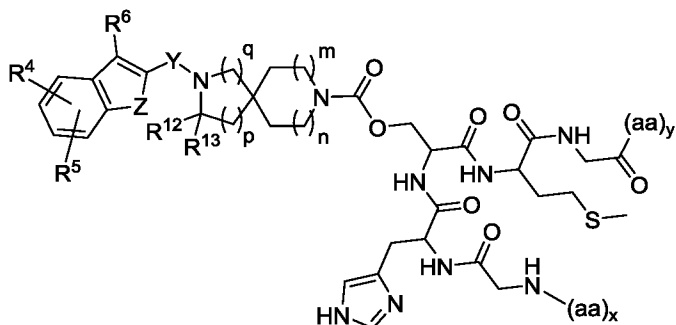


5 , де R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} , A , Y , m , n , p і q визначені в формулі (Id), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa).

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:

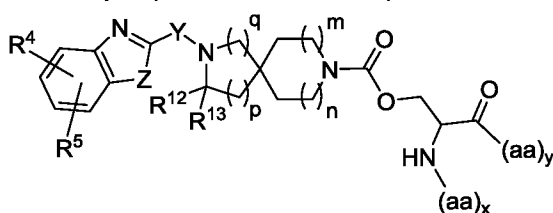


10 , де R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} , Y , Z , m , n , p і q визначені в формулі (Id), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:



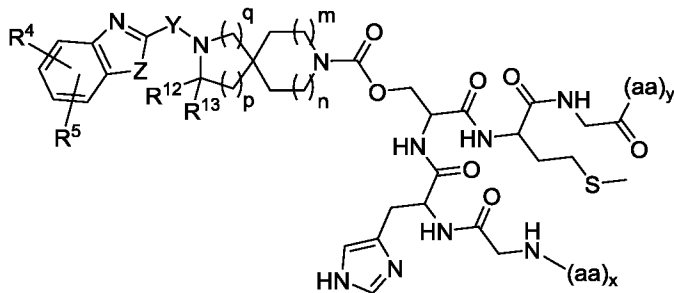
15 , де R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} , Y , Z , m , n , p і q визначені в формулі (Id), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa).

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:



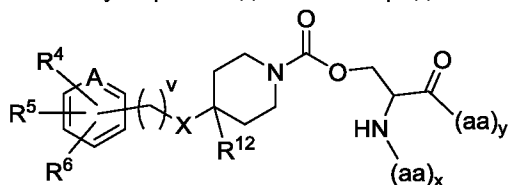
, де R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} , Y , Z , m , n , p і q визначені в формулі (Id), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту

(aa). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:

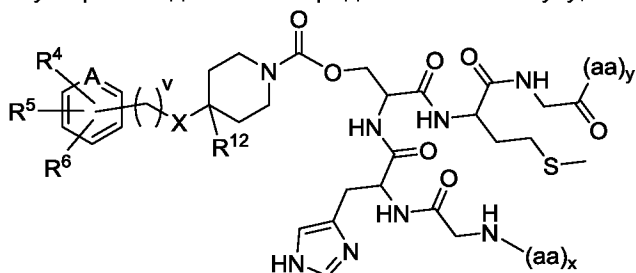


, де R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} , Y , Z , m , n , p і q визначені в формулі (If), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa).

5 В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:

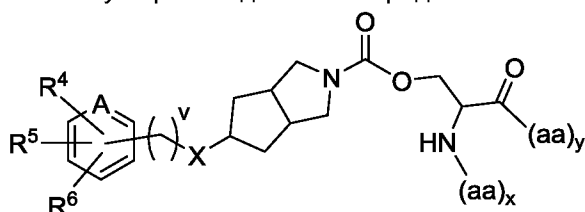


, де R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , A , X і v визначені в формулі (Ig), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:



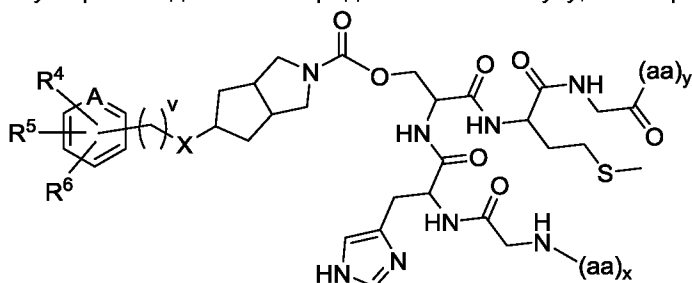
10 формулі (Ig), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa).

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:



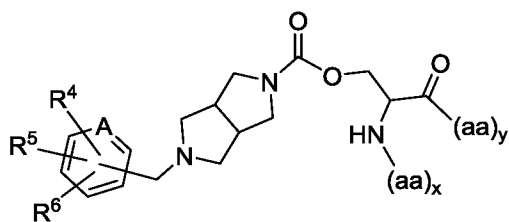
, де R^4 , R^5 , R^6 , A , X і v визначені в формулі (Ih), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:

15

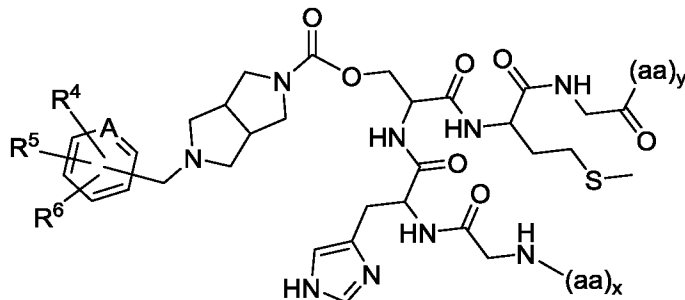


, де R^4 , R^5 , R^6 , A , X і v визначені в формулі (Ih), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa).

В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:



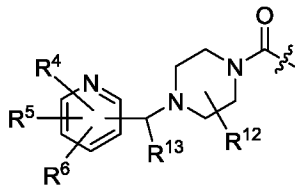
, де R^4 , R^5 і R^6 визначені в формулі (li), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa). В іншому варіанті здійснення представлено сполуку, яка характеризується структурою:



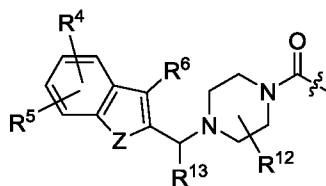
5 (li), описаній в даному документі, і x і y являють собою щонайменше одну амінокислоту (aa).
В даному документі описані інгібітори моноацилгліцеролліпази (MAGL), які

характеризуються структурою формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii). В
одному варіанті здійснення інгібітори MAGL є ковалентними інгібіторами MAGL, тобто сполуки
10 формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii) вступають в реакцію з сериновим
залишком в MAGL з утворенням модифікованого серинового залишку, що містить групу, що
залишається, в формулах (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii); в такому варіанті
здійснення групу, що йде, в формулах (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii)
видаляють із сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii). В додатковому
15 варіанті здійснення ковалентні інгібітори MAGL вступають в необоротну реакцію із сериновим
залишком в MAGL з утворенням модифікованого серинового залишку.

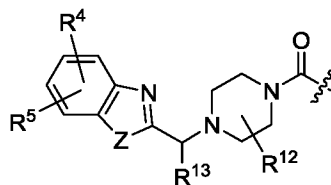
Частина в сполуках формули (Ia), яка є групою, що залишається, являє собою



. Частина в сполуках формули (Ib), яка є групою, що залишається, являє

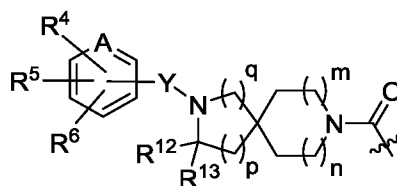


10 собою . Частина в сполуках формули (Ic), яка є групою, що



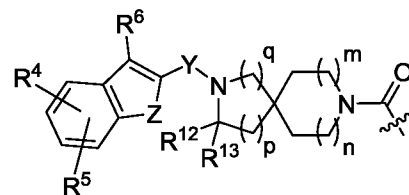
залишається, являє собою

. Частина в сполуках формули (Id), яка є

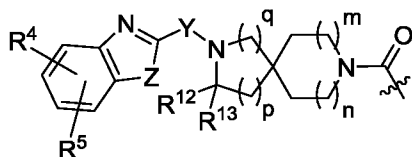


20 групою, що залишається, являє собою

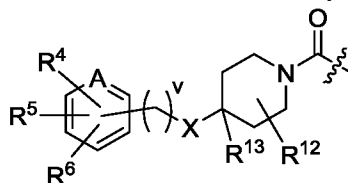
. Частина в сполуках



формули (Ie), яка є групою, що залишається, являє собою
Частина в сполуках формули (If), яка є групою, що залишається, являє собою

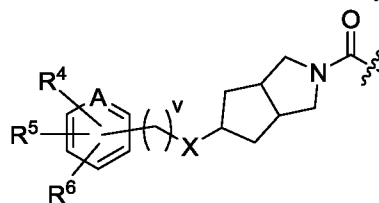


. Частина в сполуках формули (Ig), яка є групою, що



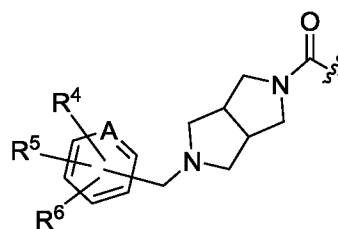
залишається, являє собою

. Частина в сполуках формули (Ih), яка є



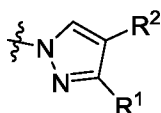
5 групою, що залишається, являє собою

. Частина в сполуках



формули (Ii), яка є групою, що залишається, являє собою

Частина в сполуках формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), яка є групою, що йде, являє собою:



10

Отримання сполук

Сполуки, використовувані в реакціях, описаних в даному документі, отримують відповідно до методик органічного синтезу, використовуючи комерційно доступні хімічні речовини і/або сполуки, описані в хімічній літературі. "Комерційно доступні хімічні речовини" отримують із стандартних комерційних джерел, зокрема від Acros Organics (Гел, Бельгія), Aldrich Chemical (Мілуокі, Вісконсін, зокрема Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Мілтон Парк, Велика Британія), Ark Pharm, Inc. (Лібертівілл, Іллінойс), Avocado Research (Ланкашир, Велика Британія), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуол, Велика Британія), Chemservice Inc. (Вест-Честер, Пенсільванія), Combi-blocks (Сан-Дієго, Каліфорнія), Crescent Chemical Co. (Хопог, Нью-Йорк), eMolecules (Сан-Дієго, Каліфорнія), Fisher Scientific Co. (Пітсбург, Пенсільванія), Fisons Chemicals (Лестершир, Велика Британія), Frontier Scientific (Логан, Юта), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, Каліфорнія), Key Organics (Корнуол, Велика Британія), Lancaster Synthesis (Віндхем, Нью-Гемпшир), Matrix Scientific, (Колумбія, Південна Кароліна), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуол, Велика Британія), Parish Chemical Co. (Орем, Юта), Pfaltz & Bauer, Inc. (Вотербері, Коннектикут), Polyorganix (Х'юстон, Техас), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, Іллінойс), Riedel de Haen AG (Ганновер, Німеччина), Ryan Scientific, Inc. (Маунт Плезант, Південна Кароліна), Spectrum Chemicals (Гардина, Каліфорнія), Sundia Meditech, (Шанхай, Китай), TCI America (Портленд, Орегон), Trans World Chemicals, Inc. (Роквіл, Меріленд)

i WuXi (Шанхай, Китай).

Відповідні довідники і наукові труди, в яких детально описаний синтез реагентів, застосованих в отриманні сполук, описаних в даному документі, або в яких надані посилання на статті, в яких описано отримання, включають, наприклад, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Додаткові відповідні довідники і наукові труди, в яких детально описаний синтез реагентів, застосованих в отриманні сполук, описаних в даному документі, або в яких надані посилання на статті, в яких описано отримання, включають, наприклад, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (редактор) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в більш ніж 55 томах і "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Конкретні і аналогічні реагенти також можна ідентифікувати за допомогою індексів відомих хімічних речовин, що привласнюються Хімічною реферативною службою Американського хімічного товариства, які доступні в багатьох суспільних і університетських бібліотеках, а також баз даних, доступних онлайн (Американське хімічне товариство, Вашингтон, округ Колумбія). Хімічні речовини, які є відомими, але не є комерційно доступними в каталогах, необов'язково отримують за замовленням на підприємствах хімічного синтезу, при цьому багато хто із стандартних хімічних підприємств (наприклад, перелічених вище) надає послуги синтезу за замовленням. Як посилання на отримання і вибір фармацевтичних солей сполук, описаних в даному документі, можна навести Р. Н. Stahl & С. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, 2002.

Додаткові форми сполук, розкритих в даному документі
Ізомери

Крім того, в деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, існують у вигляді геометричних ізомерів. У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять один або декілька подвійних зв'язків. Сполуки, представлені в даному документі, включають усі цис-, транс-, син-, анти-, "entgegen-" (E-), і "zusammen-" (Z-) ізомери, а також їх відповідні суміші. У деяких ситуаціях сполуки існують у вигляді таутомерів. Сполуки, описані в даному документі, включають всі можливі таутомери, відповідні формулам, описаним в даному документі. У деяких ситуаціях сполуки, описані в даному документі, містять один або декілька хіральних центрів, і кожен центр знаходиться в R-конфігурації або в S-конфігурації. Сполуки, описані в даному документі, включають всі діастереомерні, енантіомерні і епімерні форми, а також їх відповідні суміші. У додаткових варіантах здійснення сполук і способів, передбачених в даному документі, суміші енантіомерів і/або діастереоізомерів, отримані за одну стадію отримання, при змішуванні або при взаємному перетворенні, є застосовними в застосуваннях, описаних в даному документі. У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, отримують у вигляді оптично чистих енантіомерів шляхом хірального хроматографічного розділення рацемічної суміші. У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, отримують у вигляді їх окремих стереоізомерів шляхом проведення реакції рацемічної суміші сполуки з оптично активним роздільним засобом з утворенням пари діастереомерних сполук, розділення діастереомерів і витягання оптично чистих енантіомерів. У деяких варіантах здійснення переважними є дисоційовані комплекси (наприклад, кристалічні діастереомерні солі). У деяких варіантах здійснення діастереомери мають різні фізичні властивості (наприклад, значення температури плавлення, температури кипіння, розчинності, реакційна здатність і т. д.), і їх розділяють з використанням таких відмінностей. У деяких варіантах здійснення діастереомери розділяють за допомогою хіральної хроматографії або

переважно за допомогою методик відділення/розділення, що базуються на різниці в розчинності. У деяких варіантах здійснення оптично чистий енантіомер потім витягують, разом з роздільним засобом, за допомогою будь-якого практичного способу, який не приводить до рацемізації.

5 Мічені сполуки

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, існують в їх мічених ізотопами формах. У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в даному документі, включають способи лікування захворювань, здійснювані шляхом введення таких мічених ізотопами сполук. У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в даному документі, включають способи лікування захворювань, здійснювані шляхом введення таких мічених ізотопами сполук у вигляді фармацевтичних композицій. Таким чином, в деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті в даному документі, включають мічені ізотопами сполуки, які є ідентичними вказаним в даному документі, за винятком того, що один або декілька атомів замінено атомом з атомною масою або масовим числом, відмінними від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічаються в природі. Приклади ізотопів, які включають в сполуки, описані в даному документі, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору сірки, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Сполуки, описані в даному документі, і їх фармацевтично прийнятні солі, естери, проліки, сольвати, гідрати або похідні, які містять вищезгадані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів, знаходяться в межах обсягу цього винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки, наприклад, ті, в яких включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H і ^{14}C , є придатними для аналізу розподілу в тканині лікарського засобу і/або субстрату. Ізотопи тритій, тобто ^3H , і вуглець-14, тобто ^{14}C , є особливо переважними внаслідок легкості їх отримання і можливості виявлення. Крім того, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , забезпечує деякі терапевтичні переваги, внаслідок вищої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зменшення необхідної дози. У деяких варіантах здійснення мічені ізотопами сполуки, їх фармацевтично прийнятна сіль, естер, проліки, сольват, гідрат або похідне отримують за допомогою будь-якого відповідного способу.

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, мітять за допомогою інших засобів, зокрема без обмеження із застосуванням хромофорів або флуоресцентних фрагментів, біолоюмінесцентних міток або хемілюмінесцентних міток.

Фармацевтично прийнятні солі

В деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, знаходяться у вигляді їх фармацевтично прийнятих солей. У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в даному документі, включають способи лікування захворювань, здійснювані шляхом введення таких фармацевтично прийнятих солей. У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в даному документі, включають способи лікування захворювань, здійснювані шляхом введення таких фармацевтично прийнятих солей у вигляді фармацевтичних композицій.

В деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять кислотні або основні групи і, отже, вступають в реакцію з будь-яким з ряду неорганічних або органічних основ і неорганічних і органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення такі солі отримують *in situ* в ході кінцевого виділення і очищення сполук, описаних в даному документі, або шляхом окремого проведення реакції очищеної сполуки в її вільній формі з відповідною кислотою або основою і виділення утвореної таким чином солі.

45 Сольвати

В деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, знаходяться у вигляді сольватів. У деяких варіантах здійснення представлені способи лікування захворювань, здійснювані шляхом введення таких сольватів. Крім того, в даному документі описані способи лікування захворювань, здійснювані шляхом введення таких сольватів у вигляді фармацевтичних композицій.

Сольвати містять або стехіометричні, або нестехіометричні кількості розчинника і в деяких варіантах здійснення утворюються під час процесу кристалізації з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т. п. Гідрати утворюються, якщо розчинником є вода, або алкоголяти отримують, якщо розчинником є спирт. Сольвати сполук, описаних в даному документі, в цілях зручності отримують або утворюють під час процесів, описаних в даному документі. Виключно як приклад, гідрати сполук, описаних в даному документі, в цілях зручності отримують шляхом перекристалізації з суміші водних/органічних розчинників із застосуванням органічних розчинників, зокрема без обмеження діоксану, тетрагідрофурану або MeOH. Крім того, сполуки, передбачені в даному документі, знаходяться в несольватованій, а також в сольватованій формах. Як правило, для цілей сполук і способів, передбачених в даному

документі, сольватовані форми вважаються за еквівалентні несольватованим формам.

Проліки

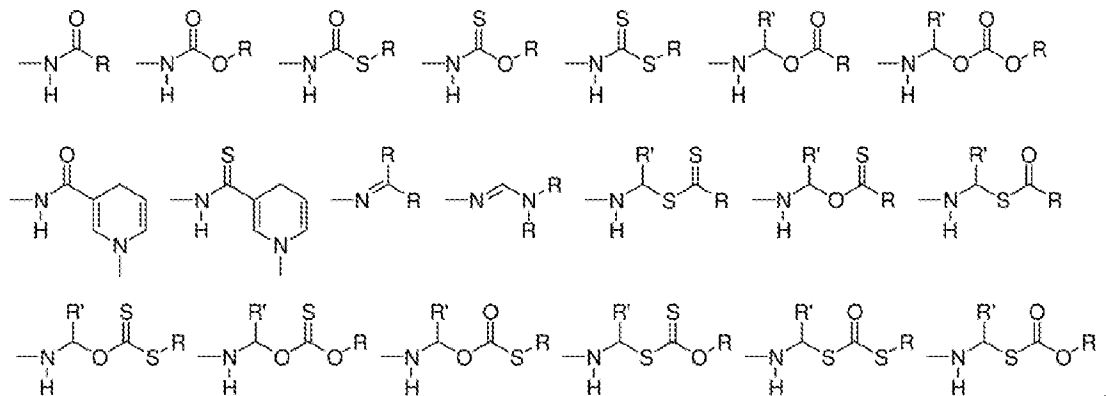
В деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, знаходяться у формі проліків. Також в даному документі описані способи лікування захворювань, здійснювані шляхом введення таких проліків. Крім того, в даному документі описані способи лікування захворювань, здійснювані шляхом введення таких проліків у вигляді фармацевтичних композицій.

У деяких варіантах здійснення проліки включають сполуки, де амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків ковалентно зв'язані за допомогою амідного або естерного зв'язку з вільною аміно-, гідроксигрупою або групою у вигляді залишку карбонової кислоти в сполуках, описаних в даному документі. Амінокислотні залишки включають без обмеження 20 амінокислот, що зустрічаються в природі, а також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізін, десмозин, ізодесмозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонін-сульфон. У інших варіантах здійснення проліки включають сполуки, в яких залишок нуклеїнової кислоти або олігонуклеотид з двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) залишків нуклеїнової кислоти ковалентно зв'язані із сполукою, описаною в даному документі.

Фармацевтично прийнятні проліки сполук, описаних в даному документі, також включають без обмеження естери, карбонати, тіокарбонати, N-ацильні похідні, N-ацилоксіалкільні похідні, четвертинні похідні третинних амінів, N-заміщені основи Манніха, основи Шиффа, кон'югати амінокислот, естери фосфорної кислоти, солі металів і естери сульфонової кислоти. У деяких варіантах здійснення сполуки, що мають вільні аміно-, амідно-, гідрокси- або карбоксильні групи, перетворюють на проліки. Наприклад, вільні карбоксильні групи є дериватизованими у вигляді амідів або алкілових естерів. В деяких випадках всі такі фрагменти проліків включають групи, що включають без обмеження функціональні групи у вигляді залишків етеру, аміну і карбонової кислоти.

Проліки, що містять гідроксигрупу, включають естери, такі як без обмеження ацилоксіалкілові (наприклад, ацилоксиметиллові, ацилоксіетиллові) естери, алкоксикарбонілоксіалкілові естери, алкілові естери, арилові естери, естери фосфорної кислоти, естери сульфонової кислоти, естери сірчаної кислоти і дисульфідовмісні естери; етери, аміди, карбамати, гемісукцинати, диметиламіноацетати і фосфорилоксиметилкарбоніли, вказані в Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115.

Проліки, які є похідними аміну, включають без обмеження наступні групи і комбінації груп:



а також сульфонаміди і фосфонаміди.

В деяких випадках ділянки в будь-яких частинах ароматичного кільця схильні до різних метаболічних реакцій, отже, введення відповідних замісників при ароматичних кільцевих структурах зменшує, зводить до мінімуму або виключає даний метаболічний шлях.

Фармацевтичні композиції

В деяких варіантах здійснення сполуку формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описану в даному документі, вводять у вигляді хімічно чистої речовини. У деяких варіантах здійснення сполуку формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описану в даному документі, об'єднують з фармацевтично відповідним або прийнятним носієм (також називається в даному документі фармацевтично відповідною (або прийнятною) допоміжною речовиною, фізіологічно відповідною (або прийнятною) допоміжною речовиною або фізіологічно

відповідним (або прийнятним) носієм), вибраним залежно від вибраного шляху введення і стандартної фармацевтичної практики, як описано, наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Істон, Пенсільванія (2005)).

Відповідно, в даному документі передбачена фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описану в даному документі, або її стереоізомер, фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або N-оксид разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. Носій(-і) (або допоміжна(-и) речовина(-и)) є прийнятним(-и) або відповідним(-и), якщо носій є сумісним з іншими інгредієнтами композиції і не є шкідливим для реципієнта (тобто суб'єкта) композиції.

У одному варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку формули (Ia) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку формули (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку формули (Ic) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку формули (Id) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку формули (Ie) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку формули (If) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку формули (Ig) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку формули (Ih) або її фармацевтично прийнятну сіль. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і сполуку формули (Ii) або її фармацевтично прийнятну сіль.

У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка по суті складається з фармацевтично прийнятної допоміжної речовини і сполуки формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка по суті складається з фармацевтично прийнятної допоміжної речовини і сполуки формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка по суті складається з фармацевтично прийнятної допоміжної речовини і сполуки формули (Ic) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка по суті складається з фармацевтично прийнятної допоміжної речовини і сполуки формули (Id) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка по суті складається з фармацевтично прийнятної допоміжної речовини і сполуки формули (Ie) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка по суті складається з фармацевтично прийнятної допоміжної речовини і сполуки формули (If) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка по суті складається з фармацевтично прийнятної допоміжної речовини і сполуки формули (Ig) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка по суті складається з фармацевтично прийнятної допоміжної речовини і сполуки формули (Ih) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка по суті складається з фармацевтично прийнятної допоміжної речовини і сполуки формули (Ii) або її фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення сполука формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описана в даному документі, є практично чистою, тобто вона містить менше приблизно 5%, або менше приблизно 1%, або менше приблизно 0,1% інших органічних малих молекул, таких як забруднювальні проміжні сполуки або побічні продукти, які утворюються, наприклад, на одній або декількох стадіях способу синтезу.

Такі складки включають складки, відповідні для перорального, ректального, місцевого, трансбукального, парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньошкірного або внутрішньовенного), вагінального, офтальмологічного або аерозольного введення, хоча найбільш відповідна форма введення в будь-якому конкретному

випадку залежатиме від ступеня і тяжкості стану, що підлягає лікуванню, і від природи конкретної вживаної сполуки. Наприклад, розкриті композиції складають у вигляді стандартної дози і/або складають для перорального або підшкірного введення.

Ілюстративні фармацевтичні композиції застосовують у формі фармацевтичного препарату, наприклад, в твердій, напівтвердій або рідкій формі, що містить одну або декілька розкритих сполук як активний інгредієнт, в суміші з органічним або неорганічним носієм або допоміжною речовиною, відповідною для зовнішніх, ентеральних або парентеральних варіантів застосування. У деяких варіантах здійснення активний інгредієнт змішують, наприклад, із стандартними нетоксичними, фармацевтично прийнятними носіями для пігулок, пелет, капсул, супозиторіїв, розчинів, емульсій, суспензій і будь-якої іншої форми, відповідної для застосування. Активну сполуку за цим винаходом включають у фармацевтичну композицію в кількості, достатній для забезпечення бажаного ефекту стосовно процесу або стану захворювання.

У деяких варіантах здійснення для отримання твердих композицій, таких як пігулки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад, з традиційними інгредієнтами для таблетування, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дикальційфосфат або камедь, і з іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад, з водою, з утворенням твердої заздалегідь складеної композиції, яка містить однорідну суміш на основі розкритої сполуки або її нетоксичної фармацевтично прийнятної солі. При згадці таких заздалегідь складених композицій як гомогенних, це означає, що активний інгредієнт рівномірно розподілений по всій композиції, так що композиція легко розділяється на однаково ефективні стандартні дозовані форми, такі як пігулки, пілюлі і капсули.

У твердих лікарських формах для перорального введення (капсули, пігулки, пілюлі, драже, порошки, гранули і т. п.) композицію за цим винаходом змішують з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, такими як цитрат натрію або дикальційфосфат, і/або з будь-яким з наступного: (1) наповнювачі або розріджувачі, такі як крохмалі, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, силікатована мікрокристалічна целюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і/або кремнієва кислота; (2) зв'язувальні засоби, такі як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, гіпромелоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і/або аравійська камедь; (3) зволожуючі засоби, такі як гліцерин; (4) розпушувачі, такі як кросповідон, кроскармелоза натрію, натрію крохмальгліколят, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; (5) сповільнювачі розчинення, такі як парафін; (6) прискорювачі поглинання, такі як сполуки четвертинного амонію; (7) змочувальні засоби, такі як, наприклад, докюзат натрію, цетиловий спирт і гліцеринмоностеарат; (8) абсорбенти, такі як каолін і бентонітова глина; (9) змащувальні засоби, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші; і (10) барвники. У разі капсул, пігулок і пілюль, в деяких варіантах здійснення композиції містять буферні засоби. У деяких варіантах здійснення тверді композиції подібного типу також використовують як наповнювачі в м'яких і твердих желатинових капсулах із застосуванням допоміжних речовин, таких як лактоза або молочні цукри, а також високомолекулярні поліетиленгліколі і т. п.

У деяких варіантах здійснення пігулку отримують шляхом пресування або формування, необов'язково з одним або декількома допоміжними інгредієнтами. У деяких варіантах здійснення пресовані пігулки отримують із застосуванням зв'язувального засобу, (наприклад, желатину або гідроксипропілметилцелюлози), змащувального засобу, інертного розріджувача, консерванту, розпушувача (наприклад, натрію крохмальгліколяту або поперечно-зшитого натрію карбоксиметилцелюлози), поверхнево-активного або диспергуючого засобу. У деяких варіантах здійснення формовані пігулки отримують шляхом формування у відповідному пристрої суміші композиції за цим винаходом, зволоженої інертним рідким розріджувачем. У деяких варіантах здійснення пігулки і інші тверді лікарські форми, такі як драже, капсули, пілюлі і гранули, мають лінію розлому або отримані з покриттями і оболонками, такими як ентросолубільні покриття і інші покриття.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або в їх сумішах і порошки. Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і настоянки. На додаток до композиції за цим винаходом, в деяких варіантах здійснення рідкі лікарські форми містять інертні розріджувачі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солубілізувальні засоби і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт,

бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (зокрема, бавовняну, арахісову, кукурудзяну, із зернових зародків олію, оливкову, рицинову і кунжутну олію), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі і естери жирних кислот і сорбітану, циклодекстрини і їх суміші.

5 У деяких варіантах здійснення суспензії, на додаток до композиції за цим винаходом, містять суспендувальні засоби, як наприклад, етоксировані ізостеарилові спирти, естери поліоксіетиленсорбіту або сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метатіроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар, трагакант і їх суміші.

10 У деяких варіантах здійснення склади для ректального або вагінального введення представлені у вигляді супозиторія, який отримують шляхом змішування композиції за цим винаходом з одним або декількома відповідними, не викликаючими подразнення допоміжними речовинами або носіями, що включають, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторіїв або саліцилат, які є твердими при кімнатній температурі, але рідкими при температурі тіла і, отже, плавляються в порожнині тіла і вивільнятимуть активний засіб.

15 Лікарські форми для трансдермального введення композиції за цим винаходом включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластири і засоби для інгаляції. У деяких варіантах здійснення активний компонент змішують в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і з будь-якими необхідними консервантами, буферами або пропелентами.

20 У деяких варіантах здійснення мазі, пасти, креми і гелі містять, на додаток до композиції за цим винаходом, допоміжні речовини, такі як жири тваринного і рослинного походження, масла, віск, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієва кислота, тальк і оксид цинку або їх суміші.

25 У деяких варіантах здійснення порошки і спреї містять, на додаток до композиції за цим винаходом, допоміжні речовини, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і порошкоподібний поліамід або суміші цих речовин. У деяких варіантах здійснення спреї додатково містять традиційні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні і леткі незаміщені вуглеводні, такі як бутан і пропан.

30 У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, виготовляють у формі очних крапель для офтальмологічного введення.

Композиції і сполуки, розкриті в даному документі, альтернативно вводять у вигляді аерозолі. Це забезпечують шляхом отримання водного аерозолі, ліпосомального препарату або твердих частинок, що містять сполуку. У деяких варіантах здійснення застосовують неводну суспензію (наприклад, з фторвуглецевим пропелентом). У деяких варіантах здійснення застосовують ультразвукові небулайзери, оскільки вони зводять до мінімуму дію зрізаючої сили на засіб, яка приводить до розкладання сполук, що містяться в композиціях за цим винаходом. Зазвичай водний аерозоль отримують шляхом складання водного розчину або суспензії композиції за цим винаходом разом з традиційними фармацевтично прийнятними носіями і стабілізаторами. Носії і стабілізатори варіюються залежно від вимог для конкретної композиції за цим винаходом, але, як правило, включають неіоногенні поверхнево-активні речовини (різні види Твеен, різні види Pluronic або поліетиленгліколь), нешкідливі білки, такі як сироватковий альбумін, естери сорбітану, олеїнову кислоту, лецитин, амінокислоти, такі як гліцин, буфери, солі, цукри або цукрові спирти. Аерозолі зазвичай отримують із ізотонічних розчинів.

35 Фармацевтичні композиції, придатні для парентерального введення, передбачають композицію за цим винаходом в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильними порошками, які ресуспендують в стерильні ін'єкційні розчини або дисперсії безпосередньо перед застосуванням, які в деяких варіантах здійснення містять антиоксиданти, буфери, бактеріостати, розчинені компоненти, які надають складу ізотонічності з кров'ю передбачуваного пацієнта, або суспендувальні засоби, або загусники.

45 Приклади придатних водних і неводних носіїв, які використовуються у фармацевтичних композиціях, включають воду, етанол, поліолі (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і т. п.) і їх відповідні суміші, рослинні олії, такі як оливкова олія, і органічні естери для ін'єкцій, такі як етилолеат і циклодекстрини. Належну плінність підтримують, наприклад, шляхом застосування матеріалів для покриття, таких як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у разі дисперсій і шляхом застосування поверхнево-активних речовин.

60 Також розглядаються фармацевтичні склади для ентального застосування, що містять розкрити сполуку, ентосолубільний матеріал і відповідні їм фармацевтично прийнятний носій

або допоміжну речовину. Ентеросолюбильні матеріали означають полімери, які є по суті нерозчинними в кислотному середовищі шлунку, і які є переважно розчинними в кишковому соку при конкретних значеннях рН. Тонка кишка є частиною шлунково-кишкового тракту (кишечнику) від шлунку до товстої кишки і включає дванадцятипалу кишку, порожню кишку і клубову кишку. Значення рН дванадцятипалої кишки складає приблизно 5,5, значення рН порожньої кишки складає приблизно 6,5, і значення рН дистальної клубової кишки складає приблизно 7,5. Відповідно, ентеросолюбильні матеріали є нерозчинними, наприклад, при рН до приблизно 5,0, приблизно 5,2, приблизно 5,4, приблизно 5,6, приблизно 5,8, приблизно 6,0, приблизно 6,2, приблизно 6,4, приблизно 6,6, приблизно 6,8, приблизно 7,0, приблизно 7,2, приблизно 7,4, приблизно 7,6, приблизно 7,8, приблизно 8,0, приблизно 8,2, приблизно 8,4, приблизно 8,6, приблизно 8,8, приблизно 9,0, приблизно 9,2, приблизно 9,4, приблизно 9,6, приблизно 9,8 або приблизно 10,0. Ілюстративні ентеросолюбильні матеріали включають ацетат фталат целюлози (CAP), фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP), фталат полівінілацетату (PVAP), ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS), ацетат тримелітат целюлози, сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, ацетат сукцинат целюлози, ацетат гексагідрофталат целюлози, пропіонат фталат целюлози, ацетат малеат целюлози, ацетат бутират целюлози, ацетат пропіонат целюлози, співполімер метилметакрилової кислоти і метилметакрилату, співполімер метилакрилату, метилметакрилату і метакрилової кислоти, співполімер метилвінілового етеру і малеїнового ангідриду (серія Gantrez ES), співполімер етилметакрилат-метилметакрилат-хлортриметиламонію етилакрилат, природні смоли, такі як зеїн, шелак і камедь, каніфоль, і деякі комерційно доступні ентеросолюбильні дисперсні системи (наприклад, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric і Aquateric). Розчинність кожного з вказаних вище матеріалів є або відомою, або легко визначуваною *in vitro*.

Доза композиції, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описану в даному документі, відрізняється, залежно від стану пацієнта (наприклад, людини), тобто стадії захворювання, загального стану здоров'я, віку і інших чинників.

Фармацевтичні композиції вводять за способом, придатним при захворюванні, що підлягає лікуванню (або попередженню). Відповідна доза і відповідна тривалість і частота введення визначатимуться такими чинниками як стан пацієнта, тип і тяжкість захворювання пацієнта, конкретна форма активного інгредієнта і спосіб введення. В цілому, відповідна доза і схема лікування забезпечують композицію(композиції) в кількості, достатній для забезпечення терапевтичної і/або профілактичної користі (наприклад, покращеного клінічного результату, такого як частіші повні або часткові ремісії, або триваліша тривалість життя без захворювання і/або виживаність в цілому, або зменшення тяжкості симптому). Оптимальні дози зазвичай визначають із застосуванням експериментальних моделей і/або клінічних випробувань. У деяких варіантах здійснення оптимальна доза залежить від маси тіла, ваги або об'єму крові пацієнта.

Пероральні дози зазвичай знаходяться в діапазоні від приблизно 1,0 мг до приблизно 1000 мг, від одного до чотирьох разів на добу або більше.

Способи

У даному документі розкриті способи модуляції активності MAGL. Дані способи, наприклад, передбачають приведення вказаного ферменту в контакт із сполукою, описаною в даному документі. У деяких варіантах здійснення сполука, використовувана в одному або декількох з вищезгаданих способів, є однією із загальної групи, підгрупи або конкретних сполук, описаних в даному документі, таких як сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii). У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачено сполуку формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), де сполука являє собою інгібітор MAGL. У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачено сполуку формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), де сполука являє собою селективний інгібітор MAGL. Здатність сполук, описаних в даному документі, модулювати або інгібувати MAGL оцінюється за допомогою процедур, відомих в даній галузі техніки і/або описаних в даному документі. У іншому аспекті цього винаходу передбачені способи лікування захворювання, асоційованого з експресією або активністю MAGL у пацієнта. У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачено сполуку формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), де сполука є селективною відносно інгібування MAGL в порівнянні з інгібуванням інших серингідролаз. У деяких варіантах здійснення в даному документі передбачено сполуку формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), де сполука є в 10, 100 або 1000 разів більш селективною при інгібуванні MAGL в порівнянні з інгібуванням інших серингідролаз.

У іншому варіанті здійснення представлений спосіб усунення болю у пацієнта, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього, для усунення вказаного болю. У іншому варіанті здійснення представлений спосіб усунення невропатичного болю у пацієнта, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього, для усунення вказаного невропатичного болю. У іншому варіанті здійснення представлений спосіб усунення болю, обумовленого запаленням у пацієнта, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього, для усунення вказаного болю, обумовленого запаленням. У іншому варіанті здійснення представлений спосіб лікування хронічного болю у пацієнта, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, що потребує цього, для лікування вказаного хронічного болю.

В іншому варіанті здійснення представлений спосіб лікування мігрені у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення представлений спосіб лікування склеродермії у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення представлений спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (NASH) у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii), описаної в даному документі, або її сольвату, гідрату, таутомера, N-оксиду або фармацевтично прийнятної солі.

У певних варіантах здійснення розкрита сполука, використовувана в одному або декількох з вищезгаданих способів, є однією із загальної групи, підгрупи або конкретних сполук, описаних в даному документі, таких як сполука формули (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) або (Ii).

Розкриті сполуки вводять пацієнтам (тваринам і людям), що потребують такого лікування, в дозах, які забезпечуватимуть оптимальну фармацевтичну ефективність. Буде зрозуміло, що необхідна доза для застосування в будь-якому конкретному варіанті застосування варіюватиметься від пацієнта до пацієнта, не тільки залежно від вибраної конкретної сполуки або композиції, але також залежно від шляху введення, природи стану, лікування якого здійснюють, віку і стану пацієнта, паралельного застосування лікарських препаратів або особливого раціону, якого після цього дотримуватиметься пацієнт, і інших чинників, при цьому відповідна доза остаточно визначатиметься лікарем, що здійснює лікування. Для лікування клінічних станів і захворювань, вказаних вище, дана сполука, розкрита в даному документі, вводиться перорально, підшкірно, місцево, парентерально, шляхом інгаляції з використанням спрею або ректально у вигляді складів в стандартній дозі, що містять традиційні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні засоби і наповнювачі. Парентеральне введення включає підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні або внутрішньом'язові ін'єкції або методики інфузії.

Також в даному документі розглядаються види комбінованої терапії, наприклад, сумісне введення розкритої сполуки і додаткового активного засобу у вигляді частини конкретної схеми лікування, призначеної для забезпечення сприятливого ефекту від сумісної дії таких терапевтичних засобів. Сприятливий ефект комбінації включає без обмеження фармакокінетичну або фармакодинамічну сумісну дію, обумовлену комбінацією терапевтичних засобів. Введення таких терапевтичних засобів в комбінації, як правило, проводять протягом певного періоду часу (зазвичай протягом тижнів, місяців або років, залежно від вибраної комбінації). Мається на увазі, що комбінована терапія охоплює введення численних терапевтичних засобів послідовно, тобто коли кожен терапевтичний засіб вводять в різний час, а також введення таких терапевтичних засобів, або щонайменше двох терапевтичних засобів, по суті одночасно.

По суті одночасне введення здійснюють, наприклад, шляхом введення суб'єктові одиночного складу або композиції (наприклад, пігулки або капсули зі встановленим

співвідношенням кожного терапевтичного засобу) або численних одиночних складів (наприклад, капсул) для кожного з терапевтичних засобів. Послідовне або по суті одночасне введення кожного терапевтичного засобу залежить від будь-якого відповідного шляху, зокрема без обмеження пероральних шляхів, внутрішньовенних шляхів, внутрішньом'язових шляхів і прямої абсорбції через слизисту оболонку тканини. Терапевтичні засоби вводять одним і тим же шляхом або різними шляхами. Наприклад, перший терапевтичний засіб з вибраної комбінації вводять шляхом внутрішньовенної ін'єкції, тоді як інші терапевтичні засоби з комбінації вводять перорально. Альтернативно, наприклад, всі терапевтичні засоби вводять перорально або всі терапевтичні засоби вводять шляхом внутрішньовенної ін'єкції.

Комбінована терапія також охоплює введення терапевтичних засобів, як описано вище, в додатковій комбінації з іншими біологічно активними інгредієнтами і засобами немедикаментозної терапії. Якщо комбінована терапія додатково передбачає немедикаментозне лікування, то немедикаментозне лікування проводять в будь-який відповідний час за умови, що досягається сприятливий ефект від сумісної дії комбінації терапевтичних засобів і немедикаментозного лікування. Наприклад, у відповідних випадках сприятливий ефект досягається, якщо немедикаментозне лікування є віддаленим в часі від введення терапевтичних засобів, можливо на дні або навіть тижні.

Компоненти комбінації вводять пацієнтові одночасно або послідовно. Буде зрозуміло, що компоненти знаходяться в тому ж фармацевтично прийнятному носіїві і, отже, вводяться одночасно. Альтернативно, активні інгредієнти знаходяться в окремих фармацевтичних носіях, таких як традиційні пероральні лікарські форми, які вводять або одночасно, або послідовно.

У деяких варіантах здійснення для даного усунення болю розкрити сполуку вводять спільно з іншим терапевтичним засобом для усунення болю, таким як модулятор опіоїдних, канабіноїдних рецепторів (CB-1 або CB-2), інгібітор COX-2, ацетамінофен і/або нестероїдний протизапальний засіб. Додаткові терапевтичні засоби, наприклад, для усунення болю, які вводять спільно, включають морфін, кодеїн, гідроморфон, гідрокодон, оксиморфон, фентаніл, трамадол і леворфанол.

У деяких варіантах здійснення для даного усунення болю розкрити сполуку вводять спільно з аспірином, напроксомом, ібупрофеном, салсалатом, дифлунісалом, дексипрофеном, фенпрофеном, кетопрофеном, оксaproзином, локсaproфеном, індометацином, толметином, суліндаком, етодолаком, кеторолаком, піроксикамом, мелоксикамом, теноксикамом, дроксиаком, лорноксикамом, цефекоксибом, парекоксибом, римонабантом і/або еторикоксибом.

Наступні приклади наведені виключно в ілюстративних цілях стосовно різних варіантів здійснення і не повинні розглядатися як такі, що обмежують цей винахід будь-яким чином.

ПРИКЛАДИ

Перелік скорочень

Як використовується вище і по усьому опису цього винаходу, треба розуміти, що наступні скорочення мають наступні значення, якщо не вказано інше.

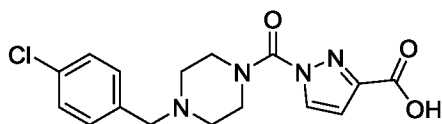
40	ACN або MeCN	ацетонітрил
	Bn	бензил
	BOC або Boc	трет-бутилкарбамат
	CDI	1,1'-карбонілдіімідазол
	Cy	циклогексил
45	DCE	дихлоретан (CICH ₂ CH ₂ Cl)
	DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
	DIPEA або DIEA	діізопропілетиламін
	DMAP	4-(N,N-диметиламіно)піридин
	DMF	диметилформамід
50	DMA	N,N-диметилацетамід
	DMSO	диметилсульфоксид
	екв.	еквівалент(еквіваленти)
	Et	етил
	EtOH	етанол
55	EtOAc	етилацетат
	HATU	1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридин-3-оксиду гексафторфосфат
	HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія
	LAN	алюмогідрид літію
	Me	метил

MeOH	метанол
MS	мас-спектрометрія
NMM	N-метилморфолін
NMR	ядерний магнітний резонанс
5 PMB	пара-метоксибензил
TEA	триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
TLC	тонкошарова хроматографія

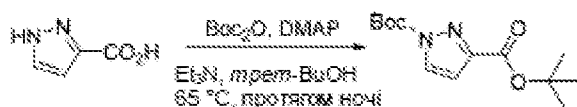
I. Хімічний синтез

Якщо не вказане інше, реагенти і розчинники застосовували у такому вигляді, в якому їх отримували від комерційних постачальників. Для синтетичних перетворень, чутливих до вологи і/або кисню, використовували безводні розчинники і висушений в печі скляний посуд. Значення виходу не були оптимізовані. Значення часу реакції є приблизними і не були оптимізовані. Колоночну хроматографію і тонкошарову хроматографію (TLC) проводили на силікагелі, якщо не вказане інше. Спектри вказані в ppm (δ), а константи взаємодії (J) наведені в герцах. Для протонних спектрів як контрольний пік використовували пік розчинника.

Приклад 1: 1-(4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

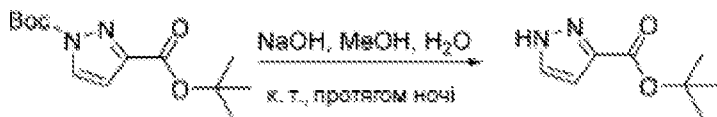


Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



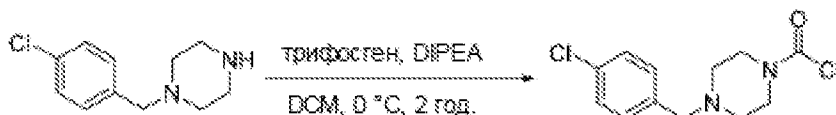
У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (5,00 г, 44,6 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутанол (50 мл), ди-трет-бутил-дикарбонат (39,0 г, 179 ммоль, 4,01 екв.), триетиламін (27,0 г, 268 ммоль, 6,00 екв.) і DMAP (1,10 г, 9,00 ммоль, 0,20 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 65 °C і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 11,2 г ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



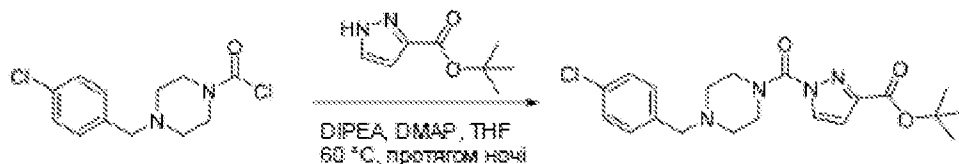
У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (5,00 г, 18,6 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (30 мл), NaOH (2,50 г, 62,5 ммоль, 3,35 екв.) і воду (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (10 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 3,05 г трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбонілхлориду



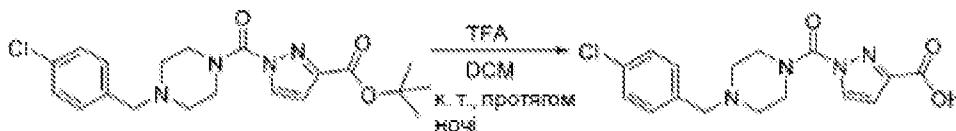
У колбу поміщали трифосген (210 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і 1-[(4-хлорфеніл)метил]піперазин (206 мг, 0,698 ммоль, 0,70 екв.). Додавали по краплях DIPEA (516 мг, 3,99 ммоль, 4,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при 0 °С і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 250 мг 4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбонілхлориду (неочищеного) у вигляді жовтої оливи.

Стадія 4: отримання трет-бутил-1-(4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



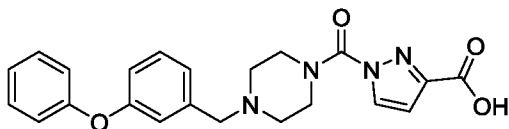
У колбу поміщали 4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбонілхлорид (250 мг, 0,920 ммоль, 1,00 екв.), THF (10 мл), трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (155 мг, 0,920 ммоль, 1,01 екв.), DIPEA (237 мг, 1,83 ммоль, 2,00 екв.) і DMAP (22,0 мг, 0,180 ммоль, 0,20 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °С і гасили за допомогою води (5 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 260 мг (вихід 70 %) трет-бутил-1-(4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 405 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання 1-(4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

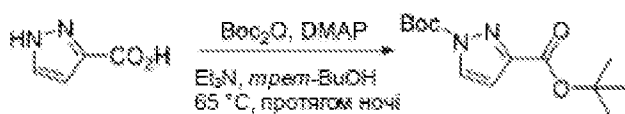


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (260 мг, 0,861 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 66,6 мг (вихід 30 %) 1-(4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,08 (с, 1H), 7,34-7,39 (м, 4H), 6,75 (с, 1H), 3,68-4,14 (м, 4H), 3,52-3,77 (м, 2H), 2,47-2,70 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 349 [M+H]⁺.

Приклад 2: 1-(4-(3-феноксibenзил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



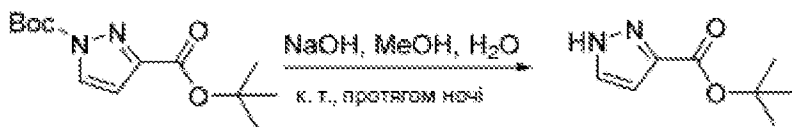
Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (5,00 г, 44,6 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутанол (50 мл), ди-трет-бутил-дикарбонат (39,0 г, 179 ммоль, 4,01 екв.), триетиламін (27,0 г,

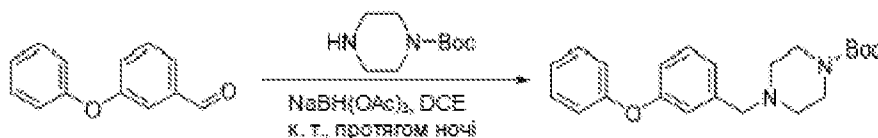
268 ммоль, 6,00 екв.) і DMAP (1,10 г, 9,00 ммоль, 0,20 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 65 °С і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 11,2 г ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

5 Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



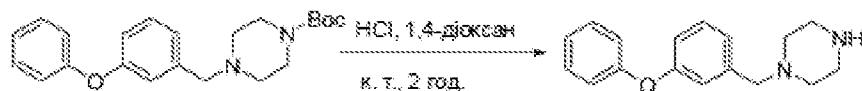
10 У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (5,00 г, 18,6 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (30 мл), NaOH (2,50 г, 62,5 ммоль, 3,35 екв.) і воду (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 3,05 г трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

15 Стадія 3: отримання трет-бутил-4-(3-феноксибензил)піперазин-1-карбоксилату



20 У колбу поміщали 3-феноксибензальдегід (5,00 г, 25,2 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (4,25 г, 22,8 ммоль, 0,90 екв.) і DCE (100 мл). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (10,6 г, 50,0 ммоль, 1,98 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (50 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 8,80 г (вихід 95 %) трет-бутил-4-(3-феноксибензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 369 [M+H]⁺.

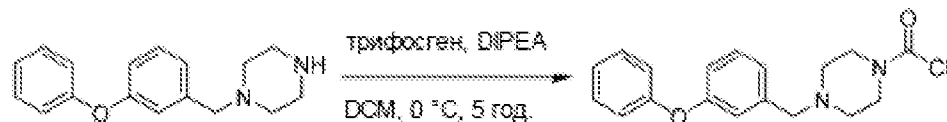
25 Стадія 4: Отримання 1-(3-феноксибензил)піперазину



30

35 У колбу поміщали трет-бутил-4-(3-феноксибензил)піперазин-1-карбоксилат (8,80 г, 23,9 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-діоксан (50 мл) і концентровану хлористоводневу кислоту (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 6,03 г 1-(3-феноксибензил)піперазину (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання 4-(3-феноксибензил)піперазин-1-карбонілхлориду



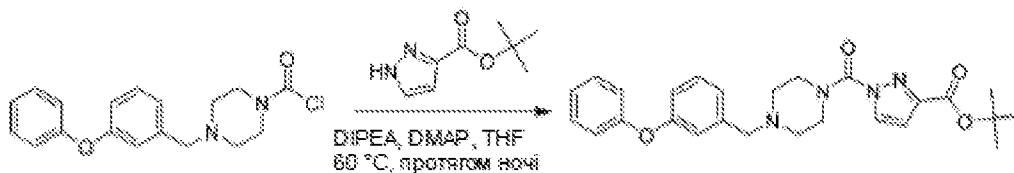
40

45 У колбу поміщали 1-(3-феноксибензил)піперазин (200 мг, 0,751 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10,0 мл) і трифосген (135 мг, 0,451 ммоль, 0,70 екв.). Додавали по краплях DIPEA (388 мг, 3,00 ммоль, 4,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при 0 °С і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 3, з

отриманням 217 мг 4-[(3-феноксифеніл)метил]піперазин-1-карбонілхлориду (неочищеного) у вигляді жовтої оливи.

Стадія 6: отримання трет-бутил-1-(4-(3-феноксифеніл)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату

5



У колбу поміщали 4-[(3-феноксифеніл)метил]піперазин-1-карбонілхлорид (217 мг, 0,661 ммоль, 1,00 екв.), THF (10 мл), трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (110 мг, 0,652 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (16,2 мг, 0,131 ммоль, 0,20 екв.) і DIPEA (169 мг, 1,31 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °C і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 4. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 120 мг (вихід 40 %) трет-бутил-1-(4-(3-феноксифеніл)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 463 [M+H]⁺

15

Стадія 7: отримання 1-(4-(3-феноксифеніл)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

20

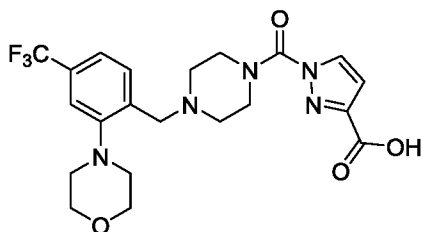


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(3-феноксифеніл)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (120 мг, 0,261 ммоль, 1,00 екв.), DCM (5 мл) і TFA (1 мл). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 81,6 мг (вихід 77 %) 1-(4-(3-феноксифеніл)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді білого порошку. ¹H ЯМР: (400 МГц, CD₃OD) δ 8,15 (с, 1H), 7,33-7,48 (м, 3H), 7,11-7,27 (м, 2H), 7,06-7,11 (с, 1H), 6,99-7,06 (м, 2H), 6,90-6,99 (м, 1H), 6,75-6,90 (м, 1H), 3,82-4,13 (с, 4H), 3,70-3,82 (д, J=8,2 Гц, 2H), 2,60-2,93 (с, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 407 [M+H]⁺.

25

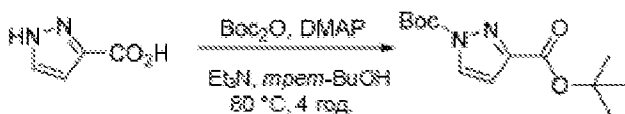
30

Приклад 3: 1-(4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



35

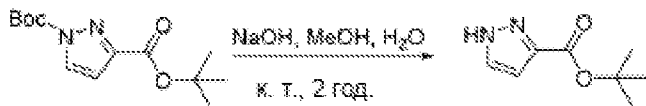
Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



40

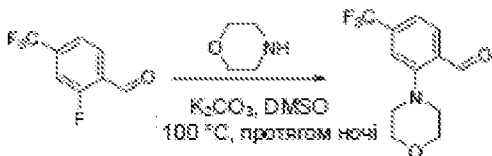
У колбу поміщали 1Н-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,2 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,15 г, 17,6 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,0 г, 267 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (80,0 г, 366 ммоль, 4,00 екв.) і трет-бутанол (100 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1. Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при 80 °С і концентрували при зниженому тиску з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1Н-піразол-3-карбоксилату



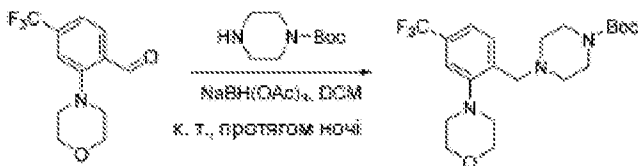
У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,2 ммоль, 1,00 екв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.), воду (80 мл) і MeOH (240 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 2. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1Н-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 2-морфоліно-4-(трифторметил)бензальдегіду



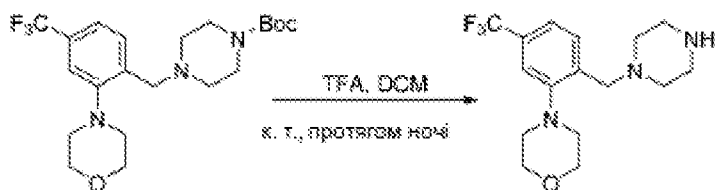
У колбу поміщали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегід (3,00 г, 15,6 ммоль, 1,00 екв.), карбонат калію (8,62 г, 62,4 ммоль, 4,00 екв.), морфолін (2,72 г, 31,2 ммоль, 2,00 екв.) і DMSO (40 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 100 °С і потім гасили за допомогою води (50 мл). Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (100 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Із залишку одержували 1,86 г (вихід 46 %) 2-(морфолін-4-іл)-4-(трифторметил)бензальдегіду у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 260 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання трет-бутил-4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату



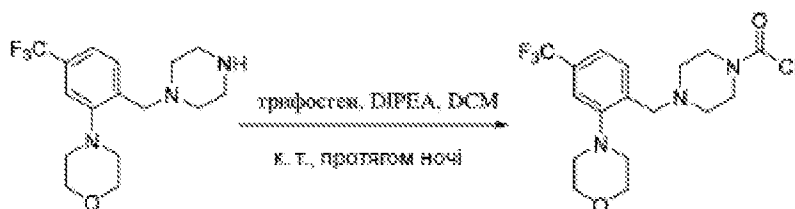
У колбу поміщали 2-(морфолін-4-іл)-4-(трифторметил)бензальдегід (0,600 г, 2,31 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (0,646 г, 3,47 ммоль, 1,50 екв.) і DCM (20 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,96 г, 9,23 ммоль, 4,00 екв.), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 0,920 г (вихід 93 %) трет-бутил-4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 430 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання 4-(2-(піперазин-1-ілметил)-5-(трифторметил)феніл)морфоліну



В 250-мл круглодонну колбу поміщали трет-бутил-4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (920 мг, 2,14 ммоль, 1,00 екв.), трифтороцтову кислоту (10 мл) і DCM (30 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 700 мг (вихід 99 %) 4-(2-(піперазин-1-ілметил)-5-(трифторметил)феніл)морфоліну у вигляді коричневої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 330 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання 4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбонілхлориду

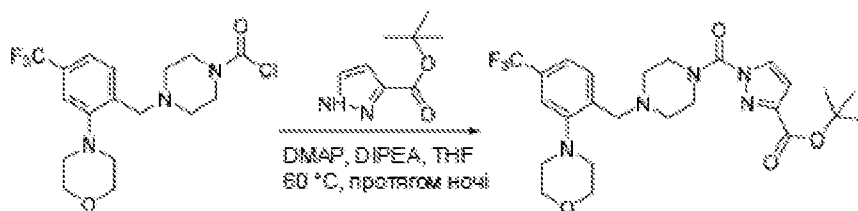


10

У колбу поміщали трифосген (226 мг, 0,760 ммоль, 0,50 екв.), DCM (10 мл). 4-(2-(Піперазин-1-ілметил)-5-(трифторметил)феніл)морфолін (500 мг, 1,52 ммоль, 1,00 екв.) і DIPEA (588 мг, 4,56 ммоль, 3,00 екв.) додавали при 0 °C, як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням 500 мг (вихід 84 %) 4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбонілхлориду у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 392 [M+H]⁺.

15

Стадія 7: отримання трет-бутил-1-(4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



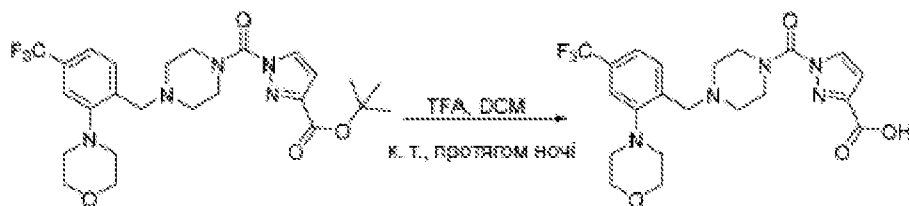
20

У колбу поміщали 4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбонілхлорид (400 мг, 1,02 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (190 мг, 1,13 ммоль, 1,10 екв.), DMAP (62,0 мг, 0,510 ммоль, 0,50 екв.), DIPEA (396 мг, 3,07 ммоль, 3,00 екв.), THF (10 мл), як описано в прикладі 1, стадія 4. Залишок хроматографували з отриманням 300 мг (вихід 56 %) трет-бутил-1-(4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 524 [M+H]⁺.

25

Стадія 8: отримання 1-(4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

30

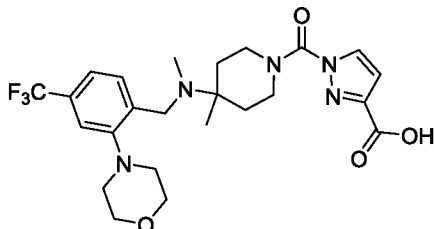


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (140 мг, 0,270 ммоль, 1,00 екв.), TFA (1 мл) і DCM (10 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням неочищеного продукту (250 мг). Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 78,2 мг (вихід 63 %) 1-(4-(2-

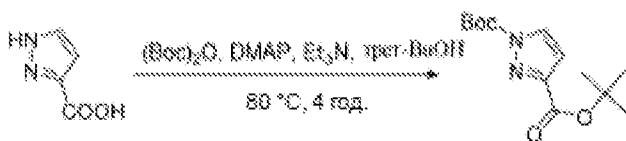
35

морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400МГц, Метанол- d_4) δ 8,14 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,41-7,42 (м, 2H), 6,83 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 3,81-3,88 (м, 10H), 3,01-3,02 (м, 4H), 2,71 (шир, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Приклад 4: 1-(4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

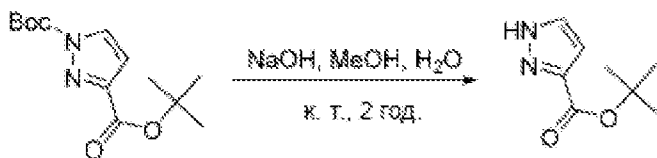


10 Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



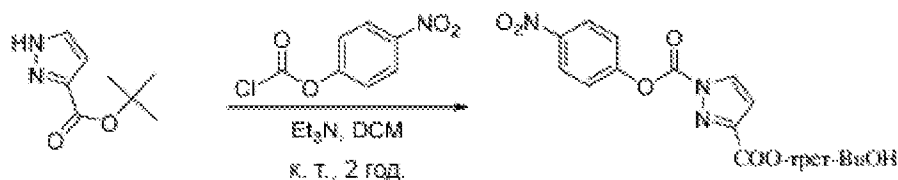
15 У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,2 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,15 г, 17,6 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,0 г, 267 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (80,0 г, 366 ммоль, 4,00 екв.) в трет-бутанолі (100 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



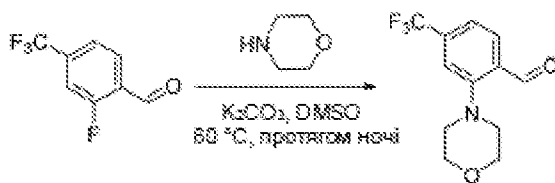
25 У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,2 ммоль, 1,00 екв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.) у воді (80 мл) і MeOH (240 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



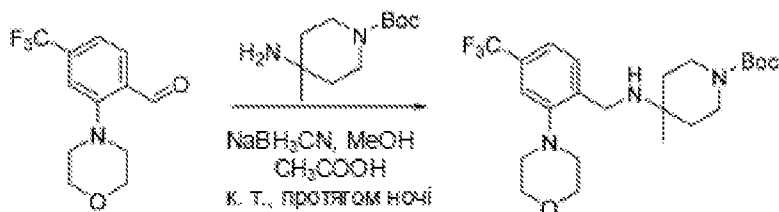
30 У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (2,42 г, 14,4 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл), 4-нітрофеніл-хлорформіат (2,90 г, 14,4 ммоль, 1,00 екв.) і триетиламін (4,36 г, 43,1 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 4,80 г 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: отримання 2-морфоліно-4-(трифторметил)бензальдегіду



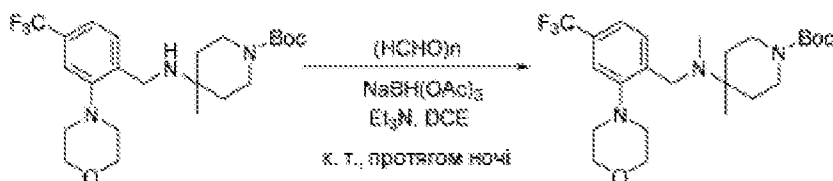
У колбу поміщали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегід (5,00 г, 26,0 ммоль, 1,00 екв.), карбонат калію (10,8 г, 78,1 ммоль, 3,00 екв.), морфолін (6,79 г, 78,0 ммоль, 3,00 екв.) і DMSO (50 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 3, стадія 3, з отриманням 4,00 г (вихід 59 %) 2-морфоліно-4-(трифторметил)бензальдегіду у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 260 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-4-метил-4-((2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату



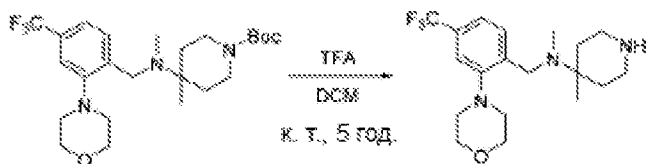
В 100-мл круглодонну колбу поміщали 2-морфоліно-4-(трифторметил)бензальдегід (2,50 г, 9,64 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (25 мл), AcOH (1,70 г, 28,3 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутил-4-аміно-4-метилпіперидин-1-карбоксилат (2,46 г, 11,5 ммоль, 1,20 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додавали ціаноборгідрид натрію (1,78 г, 28,3 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 3,51 г (вихід 80 %) трет-бутил-4-метил-4-((2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 458 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання трет-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату



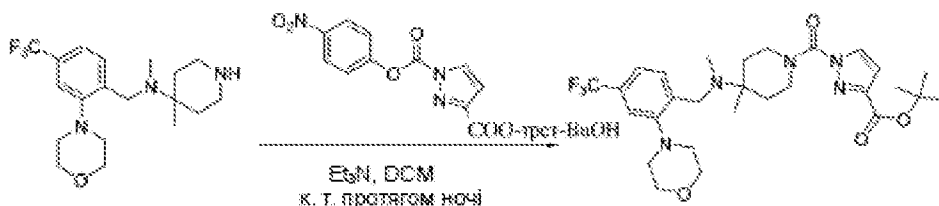
В 100-мл круглодонну колбу поміщали трет-бутил-4-метил-4-((2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилат (3,51 г, 7,67 ммоль, 1,00 екв.), параформальдегід (2,30 г, 76,7 ммоль, 10,0 екв.), триетиламін (2,30 г, 22,7 ммоль, 3,00 екв.) і DCE (30 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (4,80 г, 22,6 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3, з отриманням 3,39 г (вихід 94 %) трет-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 472 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання трет-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату



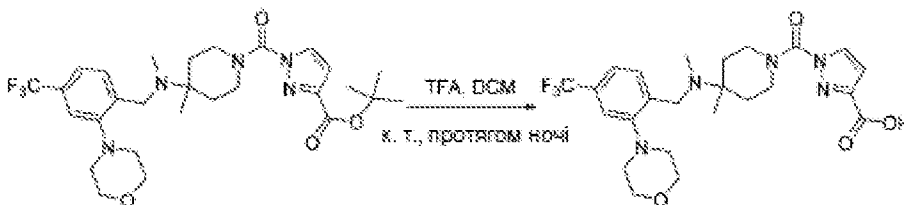
У колбу поміщали трет-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилат (3,39 г, 7,19 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл) і TFA (5 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 3,50 г трет-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 372 [M+H]⁺.

Стадія 8: отримання трет-бутил-1-(4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



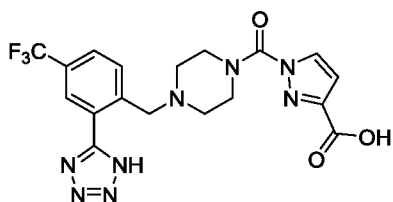
У колбу поміщали 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (3,50 г, 9,43 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл), трет-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилат (6,28 г, 18,7 ммоль, 2,00 екв.) і триетиламін (2,86 г, 28,3 ммоль, 3,00 екв.), як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 4,58 г (вихід 80 %) трет-бутил-1-(4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 566 [M+H]⁺.

Стадія 9: отримання 1-(4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

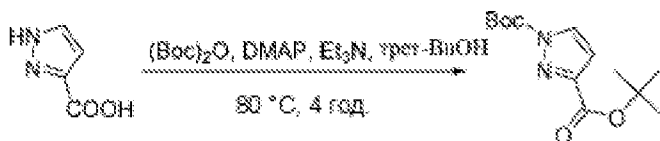


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (4,58 г, 8,10 ммоль, 1,00 екв.), DCM (50 мл) і TFA (10 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (3,50 г) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 694,3 мг (вихід 17 %) 1-(4-метил-4-(метил(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,08 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,52 (м, 2H), 6,78 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,12-4,25 (м, 4H), 3,84-3,87 (м, 4H), 3,54-3,65 (м, 2H), 2,93-3,07 (м, 4H), 2,41 (шир, 3H), 2,11-2,16 (м, 2H), 2,03-2,10 (м, 2H), 1,41 (шир, 3H). LCMS (ESI, маса/заряд): 510 [M+H]⁺.

Приклад 5: 1-(4-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату

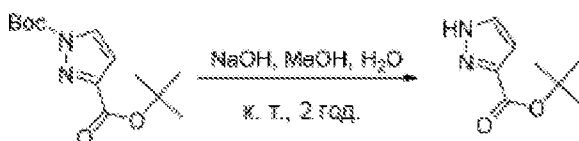


5

У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,2 ммоль, 1,00 екв.), 4-диметиламінопіридин (2,15 г, 17,6 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,0 г, 267 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (80,0 г, 366 ммоль, 4,00 екв.) в трет-бутанолі (100 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

10

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату

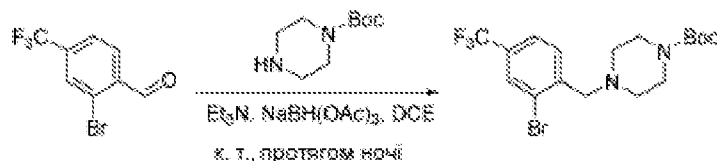


15

У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,2 ммоль, 1,00 екв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.) у воді (80 мл) і MeOH (240 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

20

Стадія 3: отримання трет-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату

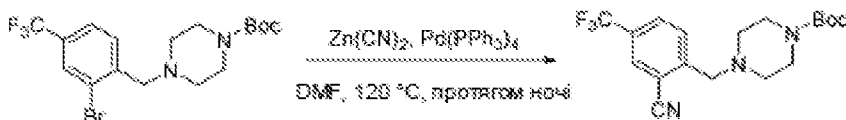


25

У колбу поміщали 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегід (500 мг, 1,98 ммоль, 1,00 екв.), триетиламін (600 мг, 5,93 ммоль, 3,00 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (443 мг, 2,38 ммоль, 1,20 екв.) в DCE (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,26 г, 5,94 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 680 мг (вихід 81 %) трет-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 423 [M+H]⁺.

30

Стадія 4: отримання трет-бутил-4-(2-ціано-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату



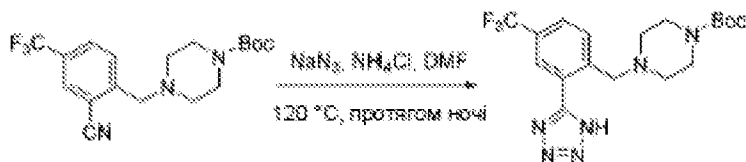
35

У колбу поміщали трет-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (680 мг, 1,61 ммоль, 1,00 екв.), ціанід цинку (374 мг, 3,22 ммоль, 2,00 екв.), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (170 мг, 0,150 ммоль, 0,10 екв.) в DMF (10 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 120 °C і гасили за допомогою води (10 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок

40

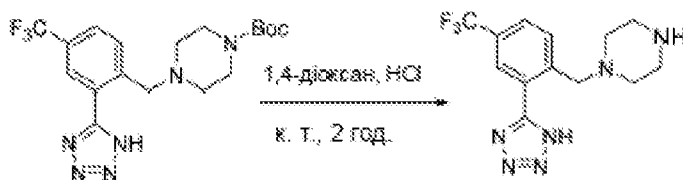
хроматографували з отриманням 230 мг (вихід 39 %) трет-бутил-4-(2-ціано-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 370 [M+H]⁺.

5 Стадія 5: отримання трет-бутил-4-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату



10 У колбу поміщали трет-бутил-4-(2-ціано-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (230 мг, 0,620 ммоль, 1,00 екв.), азид натрію (203 мг, 3,12 ммоль, 5,00 екв.), хлорид амонію (198 мг, 3,70 ммоль, 6,00 екв.) в DMF (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 120 °C і гасили за допомогою води (10 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при 15 зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням 140 мг (вихід 55 %) трет-бутил-4-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 413 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання 1-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазину

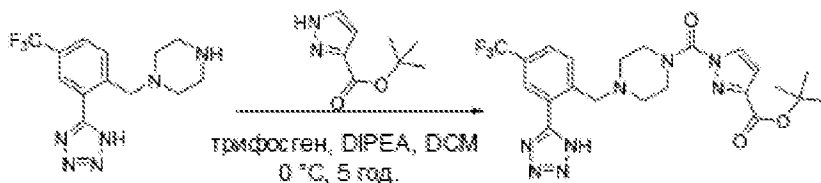


20

У колбу поміщали трет-бутил-4-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (140 мг, 0,340 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-діоксан (10 мл), концентровану хлористоводневу кислоту (3 мл), як описано в прикладі 2, стадія 4, з отриманням 130 мг 1-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазину (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 313 [M+H]⁺.

25

Стадія 7: отримання трет-бутил-1-(4-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату

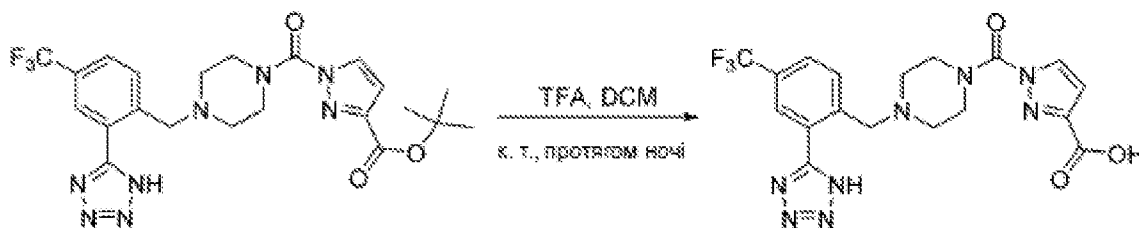


30

У колбу поміщали трифосген (38,0 мг, 0,130 ммоль, 0,40 екв.), трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (70,0 мг, 0,420 ммоль, 1,30 екв.) в DCM (10 мл) в атмосфері азоту. Додавали по краплях DIPEA (122 мг, 0,960 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при 0 °C. Додавали 1-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин (100 мг, 0,320 ммоль, 1,00 екв.), як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням 90,0 мг (вихід 55 %) трет-бутил-1-(4-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 507 [M+H]⁺.

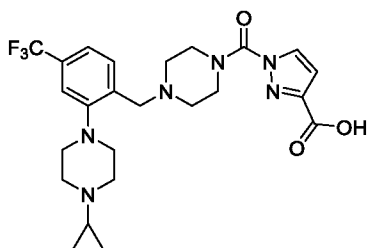
35

40 Стадія 8: отримання 1-(4-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

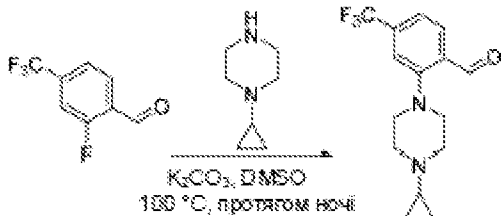


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (90,0 мг, 0,180 ммоль, 1,00 екв.) і TFA (3 мл) в DCM (10 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням неочищеного продукту (100 мг), який очищали за допомогою препаративної HPLC. Очищення забезпечувало отримання 22,3 мг (вихід 28 %) 1-(4-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,30 (с, 1H), 8,14 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,76-7,87 (м, 2H), 6,78 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,18 (шир, 4H), 3,24 (шир, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 6: 1-(4-(2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

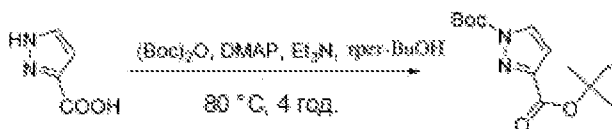


Стадія 1: отримання 2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-4-(трифторметил)бензальдегіду



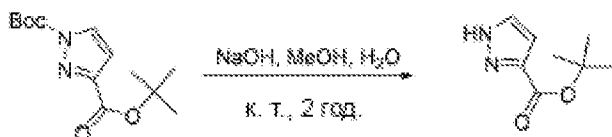
У колбу поміщали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегід (400 мг, 2,08 ммоль, 1,00 екв.), DMSO (10 мл), карбонат калію (861 мг, 6,24 ммоль, 3,00 екв.) і 1-циклопропілпіперазин (524 мг, 4,16 ммоль, 2,00 екв.) в атмосфері азоту, як описано в прикладі 3, стадія 3, з отриманням неочищеного продукту. Залишок хроматографували з отриманням 460 мг (вихід 74 %) 2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-4-(трифторметил)бензальдегіду у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



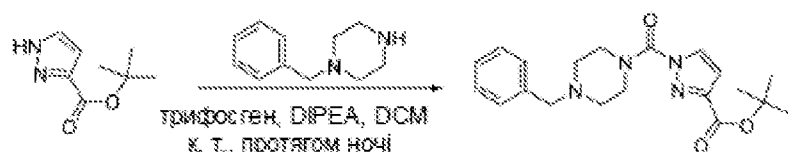
У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 екв.) і трет-бутанол (100 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



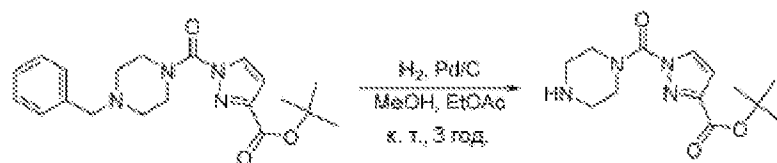
У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 екв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.), воду (80 мл) і MeOH (240 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням неочищеного продукту. Залишок хроматографували з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺

Стадія 4: отримання трет-бутил-1-(4-бензилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



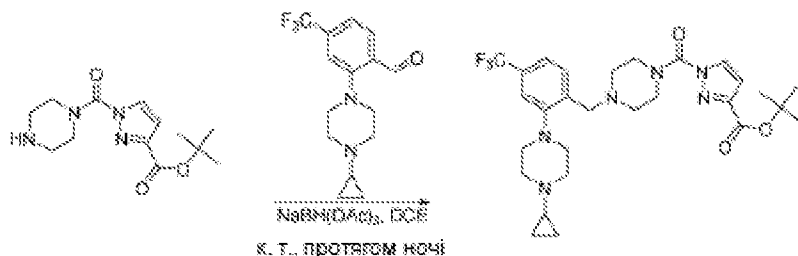
У колбу поміщали трифосген (1,24 г, 4,18 ммоль, 0,70 екв.) і DCM (20 мл). Додавали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (1,00 г, 5,95 ммоль, 1,00 екв.) при 0 °С. Додавали DIPEA (3,07 г, 23,8 ммоль, 4,00 екв.) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин при 0 °С. Додавали 1-бензилпіперазин (1,26 г, 7,15 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °С, як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням неочищеного продукту. Залишок хроматографували з отриманням 1,35 г (61 % вихід) трет-бутил-1-(4-бензилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 371 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-1-(піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-бензилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (1,00 г, 2,70 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (10 мл), EtOAc (10 мл) і паладій на вугіллі (0,400 г). Вводили водень. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і каталізатори відфільтровували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням 0,690 г трет-бутил-1-(піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату (неочищеного) у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 281 [M+H]⁺.

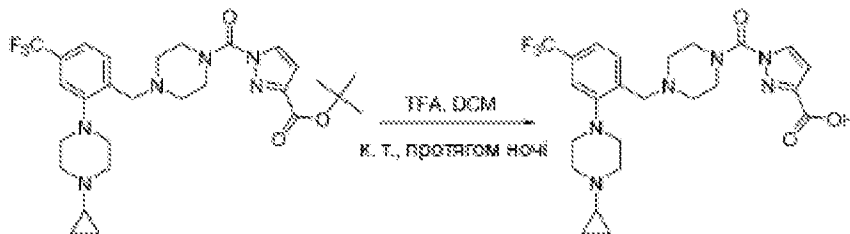
Стадія 6: отримання трет-бутил-1-(4-(2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали 2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-4-(трифторметил)бензальдегід (92,2 мг, 0,309 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-1-[(піперазин-1-іл)карбоніл]-1H-піразол-3-карбоксилат (130 мг, 0,464 ммоль, 1,50 екв.), DCE (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (262 мг, 1,24 ммоль, 4,00 екв.), як описано в прикладі 2, стадія 3, з отриманням неочищеного продукту. Залишок

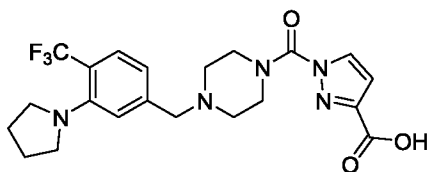
хроматографували з отриманням 140 мг (вихід 81 %) трет-бутил-1-(4-(2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 563 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання 1-(4-(2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

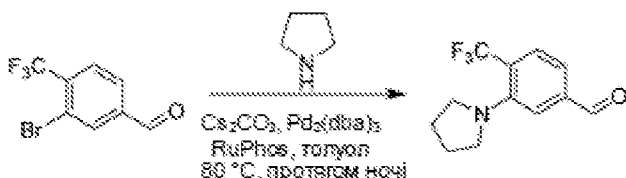


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (140 мг, 0,250 ммоль, 1,00 екв.), DCM (12 мл) і TFA (2 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (127 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 53,2 мг (вихід 42 %) 1-(4-(2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400МГц, Метанол-d₄) δ 8,14 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42-7,44 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 3,99 (шир, 4H), 3,87 (с, 2H), 3,15 (шир, 8H), 2,69-2,70 (м, 4H), 2,28-2,34 (м, 1H), 0,65-0,84 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 507 [M+H]⁺.

Приклад 7: 1-(4-(3-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



Стадія 1: отримання 3-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензальдегіду

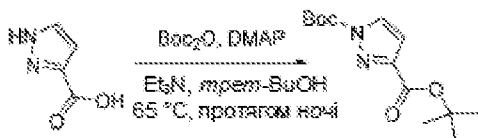


25

У колбу поміщали 3-бром-4-(трифторметил)бензальдегід (380 мг, 1,50 ммоль, 1,00 екв.), піролідин (160 мг, 2,25 ммоль, 1,50 екв.), трис(добензиліденацетон)дипаладій (77,6 мг, 0,0750 ммоль, 0,05 екв.), дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл (52,5 мг, 0,110 ммоль, 0,07 екв.), карбонат цезію (978 мг, 3,00 ммоль, 3,00 екв.) і толуол (10 мл) в атмосфері N₂. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням 84,0 мг (вихід 23 %) 3-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензальдегіду у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 244 [M+H]⁺.

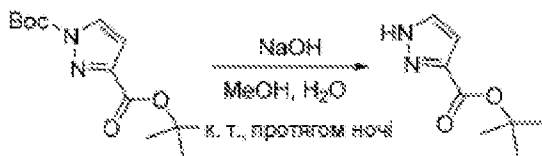
35

Стадія 2: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



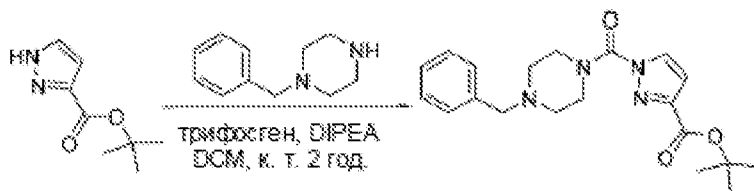
У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 екв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутанол (200 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 20,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадія 3: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



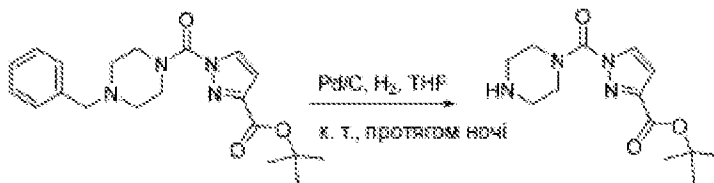
У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (80 мл), NaOH (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 екв.) і воду (40 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 6,70 г трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання трет-бутил-1-(4-бензилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



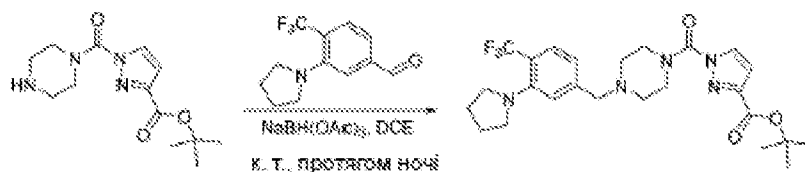
У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (1,68 г, 10,0 ммоль, 1,00 екв.), трифосген (1,49 г, 5,00 ммоль, 0,50 екв.) і DCM (20 мл). Потім по краплях додавали DIPEA (3,87 г, 30,0 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали 1-бензилпіперазин (1,76 г, 10,0 ммоль, 1,00 екв.), як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням неочищеного продукту. Залишок хроматографували з отриманням 2,20 г трет-бутил-1-[(4-бензилпіперазин-1-іл)карбоніл]-1H-піразол-3-карбоксилату (вихід 59 %) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 371 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-1-(піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



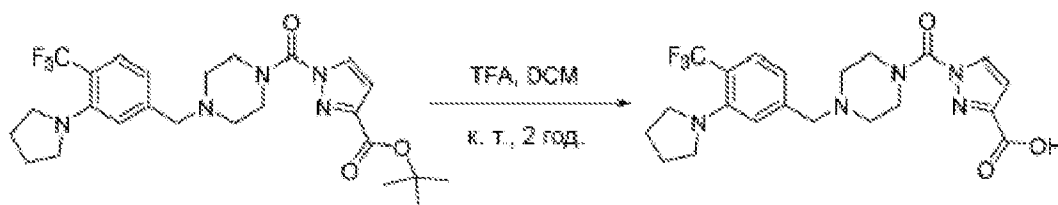
У колбу поміщали трет-бутил-1-[(4-бензилпіперазин-1-іл)карбоніл]-1H-піразол-3-карбоксилат (2,20 г, 5,94 ммоль, 1,00 екв.), паладій на вугіллі (200 мг) і THF (20 мл) в атмосфері водню, як описано в прикладі 6, стадія 2, з отриманням 1,37 г трет-бутил-1-[(піперазин-1-іл)карбоніл]-1H-піразол-3-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 281 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання трет-бутил-1-(4-(3-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату
к. т., протягом ночі



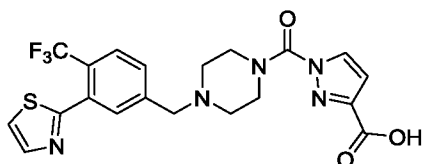
У колбу поміщали 3-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензальдегід (84,0 мг, 0,350 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-1-[(піперазин-1-іл)карбоніл]-1Н-піразол-3-карбоксилат (106 мг, 0,380 ммоль, 1,10 екв.) і DCE (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і додавали триацетоксиборгідрид натрію (148 мг, 0,700 ммоль, 2,00 екв.), як описано в прикладі 2, стадія 3, з отриманням неочищеного продукту. Залишок хроматографували з отриманням 83,0 мг (вихід 47 %) трет-бутил-1-(4-(3-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксилату у вигляді білої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 508 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання 1-(4-(3-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

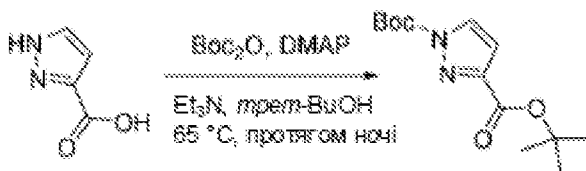


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(3-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксилат (83,0 мг, 0,160 ммоль, 1,00 екв.), TFA (1 мл) і DCM (4 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 32,0 мг (вихід 43 %) 1-(4-(3-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,08-8,15 (м, 1H), 7,45-7,56 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,73-6,94 (м, 2H), 3,71-3,94 (м, 6H), 3,26-3,34 (м, 4H), 2,71-2,87 (м, 4H), 1,74-2,01 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 452 [M+H]⁺.

Приклад 8: 1-(4-(3-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота

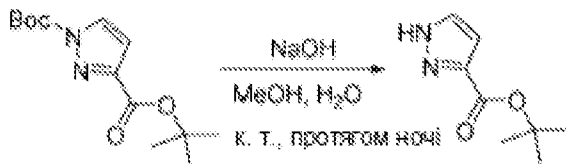


Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату



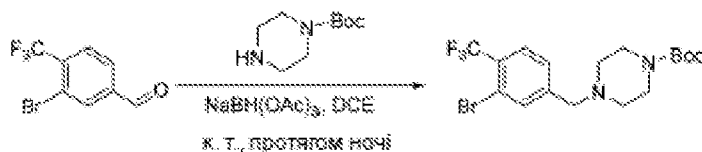
У колбу поміщали 1Н-піразол-3-карбонову кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 екв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутанол (200 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 20,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1Н-піразол-3-карбоксилату



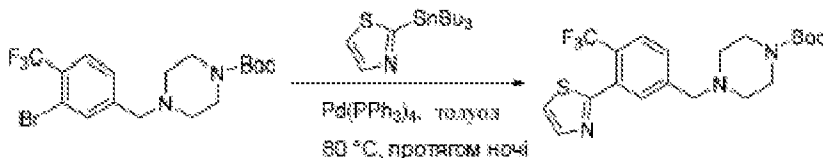
У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (80 мл), NaOH (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 екв.) і воду (40 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 6,70 г трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання трет-бутил-4-(3-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату



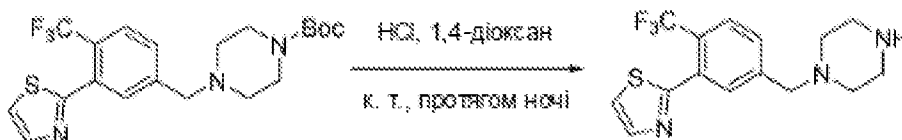
У колбу поміщали 3-бром-4-(трифторметил)бензальдегід (1,80 г, 7,11 ммоль, 1,10 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (1,20 г, 6,44 ммоль, 1,00 екв.) і DCE (50 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали триацетоксидборгідрид натрію (2,74 г, 12,9 ммоль, 2,00 екв.), як описано в прикладі 2, стадія 3, з отриманням неочищеного продукту. Залишок хроматографували з отриманням 1,52 г (вихід 56 %) трет-бутил-4-(3-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 423 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання трет-бутил-4-(3-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату



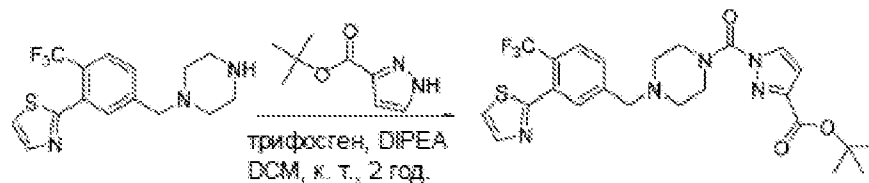
У колбу поміщали трет-бутил-4-(3-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (423 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), 2-(трибутилстаніл)-1,3-тіазол (374 мг, 1,00 ммоль, 1,20 екв.), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (115 мг, 0,100 ммоль, 0,10 екв.) і толуол (10 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і розбавляли за допомогою води (10 мл). Суміш екстрагували за допомогою етилацетату (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (3 × 10 мл) і висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням 188 мг (вихід 44 %) трет-бутил-4-(3-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 428 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання 2-(5-(піперазин-1-ілметил)-2-(трифторметил)феніл)тіазолу



У колбу поміщали трет-бутил-4-(3-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (188 мг, 0,440 ммоль, 1,00 екв.), HCl (1 мл) і 1,4-діоксан (4 мл), як описано в прикладі 2, стадія 4, з отриманням 144 мг 2-(5-(піперазин-1-ілметил)-2-(трифторметил)феніл)тіазолу (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 328 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання трет-бутил-1-(4-(3-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



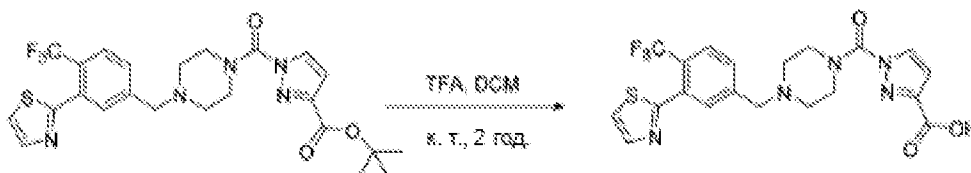
5

У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (74,0 мг, 0,440 ммоль, 1,00 екв.), трифосген (65,0 мг, 0,220 ммоль, 0,50 екв.) і DCM (10 мл). Потім додавали DIPEA (170 мг, 1,32 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °C і отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали 2-(5-(піперазин-1-ілметил)-2-(трифторметил)феніл)тіазол (144 мг, 0,440 ммоль, 1,00 екв.), як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням неочищеного продукту. Залишок хроматографували з отриманням 119 мг (вихід 52 %) трет-бутил-1-(4-(3-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 522 [M+H]⁺.

10

Стадія 7: отримання 1-(4-(3-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

15

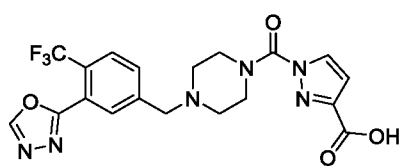


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(3-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (119 мг, 0,231 ммоль, 1,00 екв.), TFA (1 мл) і DCM (4 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 31,2 мг (вихід 29 %) 1-(4-(3-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,13 (с, 1H), 7,70-7,90 (м, 5H), 6,80-6,85 (м, 1H), 3,70-3,90 (м, 6H), 2,60-2,70 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 466 [M+H]⁺.

20

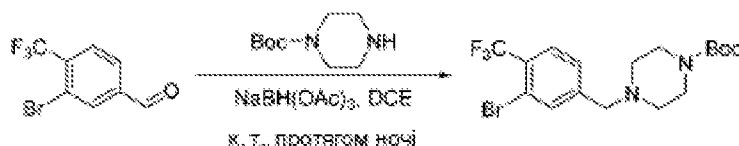
25

Приклад 9: 1-(4-(3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



30

Стадія 1: отримання трет-бутил-4-(3-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату



35

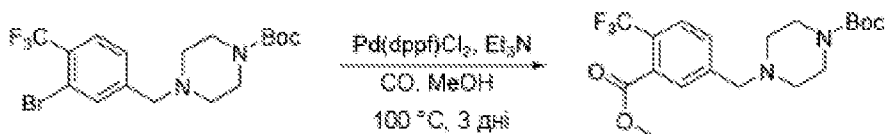
У колбу поміщали трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (0,800 г, 4,30 ммоль, 1,00 екв.), 3-бром-4-(трифторметил)бензальдегід (1,20 г, 4,74 ммоль, 1,10 екв.) і DCE (20 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,83 г, 8,63 ммоль, 2,00 екв.), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 1,56 г (вихід 86 %) трет-бутил-4-(3-

40

(метоксикарбоніл)-4-(трифторметил)бензилпіперазин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 423 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-4-(3-(метоксикарбоніл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату

5



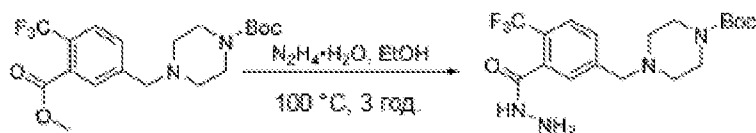
10

В бак реактора під тиском завантажували трет-бутил-4-(3-(метоксикарбоніл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (600 мг, 1,42 ммоль, 1,00 екв.), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) (203 мг, 0,280 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (421 мг, 4,16 ммоль, 3,00 екв.) і MeOH (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 днів при 100 °C в атмосфері монооксиду вуглецю (10 атм.) і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням 560 мг (вихід 98 %) трет-бутил-4-(3-(метоксикарбоніл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 403 [M+H]⁺.

15

Стадія 3: отримання трет-бутил-4-(3-(гідразинкарбоніл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату

20

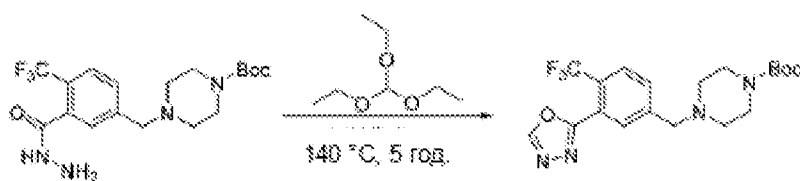


25

В 50-мл круглодонну колбу завантажували трет-бутил-4-(3-(метоксикарбоніл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (560 мг, 1,39 ммоль, 1,00 екв.), гідрат гідразину (209 мг, 4,17 ммоль, 3,00 екв.) і EtOH (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при 100 °C і концентрували при зниженому тиску з отриманням 560 мг трет-бутил-4-(3-(гідразинкарбоніл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 403 [M+H]⁺.

30

Стадія 4: отримання трет-бутил-4-(3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату

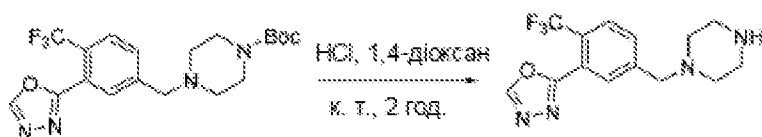


35

У колбу поміщали трет-бутил-4-(3-(гідразинкарбоніл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (560 мг, 1,34 ммоль, 1,00 екв.) і триетоксиметан (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при 140 °C і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням 540 мг (вихід 94 %) трет-бутил-4-(3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 413 [M+H]⁺.

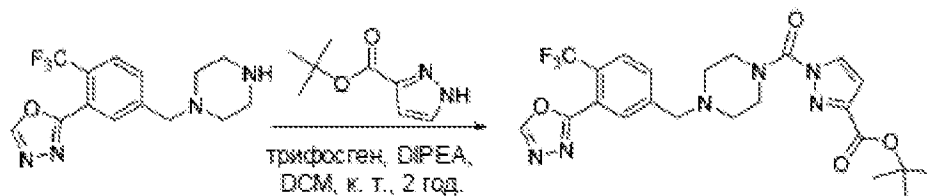
40

Стадія 5: отримання 2-(5-(піперазин-1-ілметил)-2-(трифторметил)феніл)-1,3,4-оксадіазолу



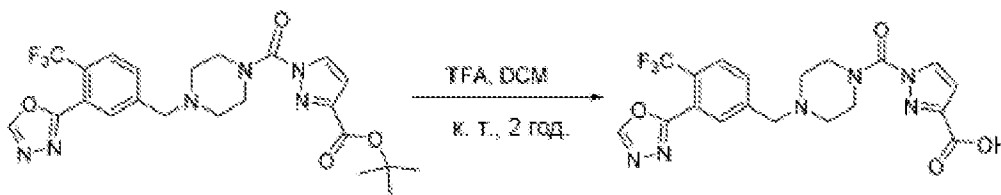
У колбу поміщали трет-бутил-4-(3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (540 мг, 1,26 ммоль, 1,00 екв.), HCl (3 мл) і 1,4-діоксан (10 мл), як описано в прикладі 2, стадія 4, з отриманням 409 мг 2-(5-(піперазин-1-ілметил)-2-(трифторметил)феніл)-1,3,4-оксадіазолу (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 313 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання трет-бутил-1-(4-(3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



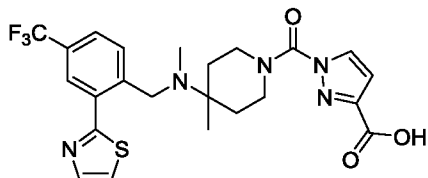
У колбу поміщали 2-(5-(піперазин-1-ілметил)-2-(трифторметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол (264 мг, 1,57 ммоль, 1,20 екв.), трифосген (235 мг, 0,790 ммоль, 0,60 екв.) і DCM (10 мл). Потім по краплях додавали DIPEA (676 мг, 5,23 ммоль, 4,00 екв.) при 0 °C і отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (409 мг, 1,31 ммоль, 1,00 екв.), як описано в прикладі 1, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 302 мг (вихід 46 %) трет-бутил-1-(4-(3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 507 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання 1-(4-(3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

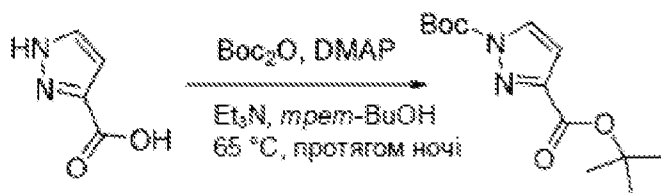


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (302 мг, 0,600 ммоль, 1,00 екв.), TFA (1 мл) і DCM (4 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 60,3 мг (вихід 22 %) 1-(4-(3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,14 (с, 1H), 8,08-8,15 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,88-7,99 (м, 1H), 7,76-7,88 (м, 1H), 6,74-6,87 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,69-3,78 (м, 2H), 2,54-2,67 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 451 [M+H]⁺.

Приклад 10: 1-(4-метил-4-(метил(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

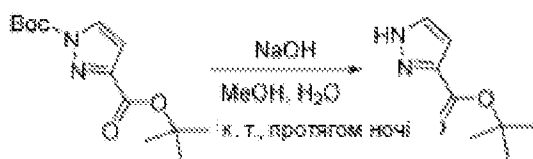


Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,2 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,15 г, 17,6 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,0 г, 267 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-
 5 дикарбонат (80,0 г, 366 ммоль, 4,00 екв.) в трет-бутанолі (100 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

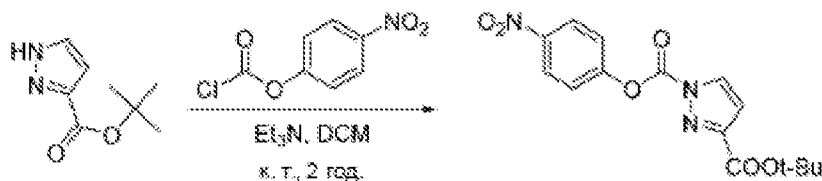
Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



10

У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,2 ммоль, 1,00 екв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.) у воді (80 мл) і MeOH (240 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді
 15 твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



20

У колбу поміщали 4-нітрофенілхлорформіат (448 мг, 2,22 ммоль, 1,05 екв.), трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (356 мг, 2,12 ммоль, 1,00 екв.), DCM (5 мл) і триетиламін (642 мг, 6,34 ммоль, 3,00 екв.), як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 500 мг 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 334 [M+H]⁺.

25

Стадія 4: отримання трет-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату

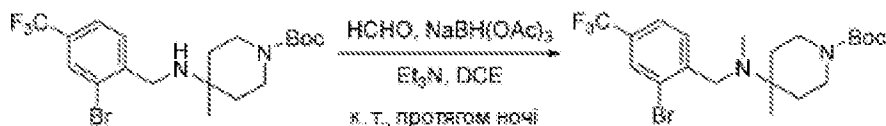


30

У колбу поміщали 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегід (970 мг, 3,83 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-4-аміно-4-метилпіперидин-1-карбоксилат (1,07 г, 4,99 ммоль, 1,30 екв.), MeOH (10 мл) і AcOH (696 мг, 11,6 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при 60 °C. Додавали боргідрид натрію (441 мг, 11,6 ммоль, 3,00 екв.). Залишок хроматографували з отриманням 1,41 г (вихід 81 %) трет-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 451 [M+H]⁺.

35

Стадія 5: отримання трет-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату



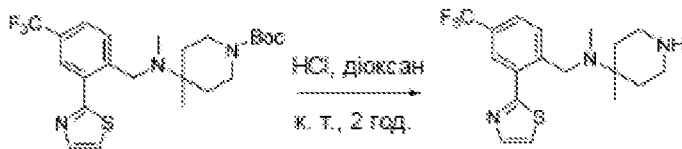
У колбу поміщали трет-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоксилат (1,41 г, 3,12 ммоль, 1,00 екв.), параформальдегід (939 мг, 31,2 ммоль, 10,0 екв.), триетиламін (948 мг, 9,36 ммоль, 3,00 екв.) і DCE (20 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,99 г, 9,36 ммоль, 3,00 екв.), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 1,10 г (вихід 76 %) трет-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 465 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання трет-бутил-4-метил-4-(метил(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату



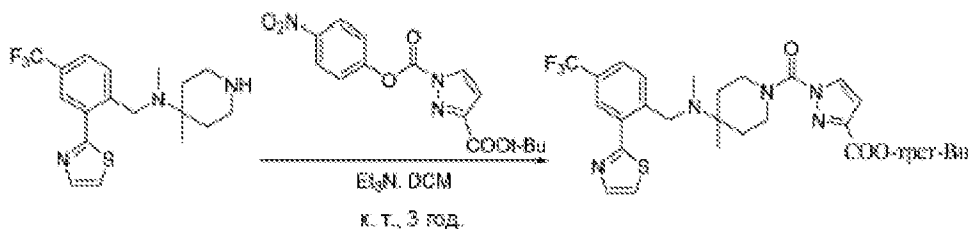
У колбу поміщали трет-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоксилат (417 мг, 0,899 ммоль, 1,00 екв.), 2-(трибутилстаніл)-1,3-тіазол (506 мг, 1,35 ммоль, 1,50 екв.), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (104 мг, 0,0899 ммоль, 0,10 екв.) і толуол (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 110 °C і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 8, стадія 4. Залишок хроматографували з отриманням 400 мг (вихід 95 %) трет-бутил-4-метил-4-(метил(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 470 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання N, 4-диметил-N-(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперидин-4-аміну



У колбу поміщали трет-бутил-4-метил-4-(метил(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилат (495 мг, 1,05 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-діоксан (5 мл), концентровану HCl (1 мл), як описано в прикладі 2, стадія 4, з отриманням 500 мг N, 4-диметил-N-(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперидин-4-аміну (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 370 [M+H]⁺.

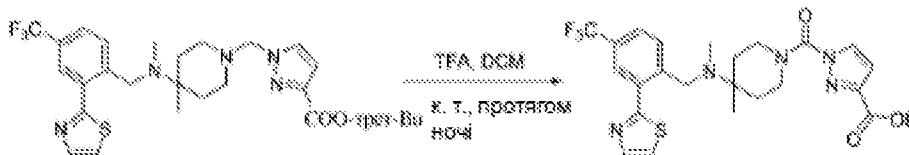
Стадія 8: отримання трет-бутил-1-(4-метил-4-(метил(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл) 1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (708 мг, 2,12 ммоль, 2,00 екв.), N, 4-диметил-N-(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперидин-4-амін (391 мг, 1,06 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і триетиламін (321 мг, 3,17 ммоль, 3,00 екв.).

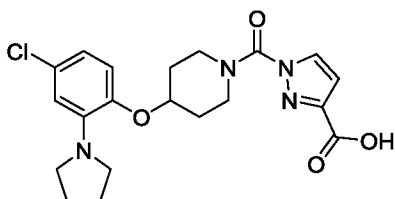
Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 560 мг (вихід 94 %) трет-бутил-1-(4-метил-4-(метил(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 564 [M+H]⁺.

Стадія 9: отримання 1-(4-метил-4-(метил(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

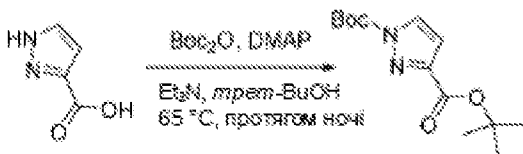


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-метил-4-(метил(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (560 мг, 0,990 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (2 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (400 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 132,0 мг (вихід 26 %) 1-(4-метил-4-(метил(2-(тіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400МГц, Метанол-d₄) δ 8,00-8,10 (м, 4H), 7,84-7,88 (м, 2H), 6,80 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,20-4,30 (м, 4H), 3,62 (шир, 2H), 2,38 (шир, 3H), 2,14 (шир, 2H), 1,91 (шир, 2H), 1,36 (шир, 3H). LCMS (ESI, маса/заряд): 508 [M+H]⁺.

Приклад 11: 1-(4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

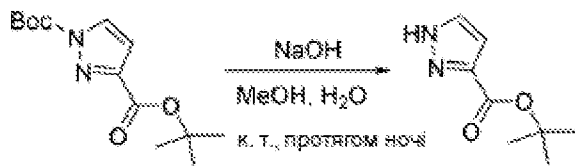


Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 екв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутанол (200 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 20,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (80 мл), NaOH (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 екв.) і воду (40 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (40 мл), як

описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 6,70 г трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

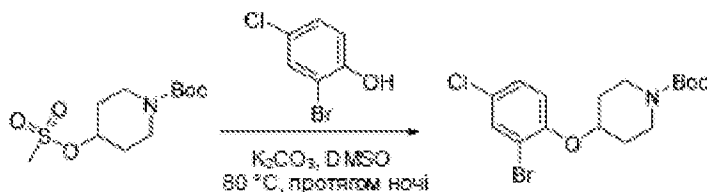
Стадія 3: отримання трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату



У колбу поміщали трет-бутил-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 4,97 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл), метансульфонілхлорид (629 мг, 5,47 ммоль, 1,10 екв.). По краплях додавали триетиламін (1,51 г, 14,9 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом

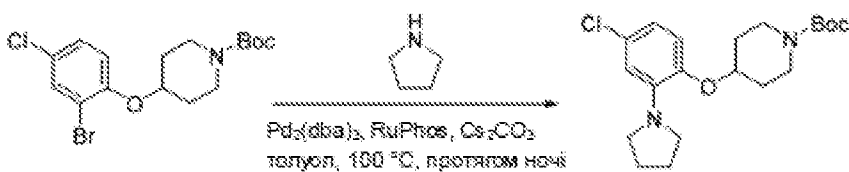
ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 1,29 г трет-бутил-4-(метансульфонілокси)піперидин-1-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 280 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання трет-бутил-4-(2-бром-4-хлорфенокси)піперидин-1-карбоксилату



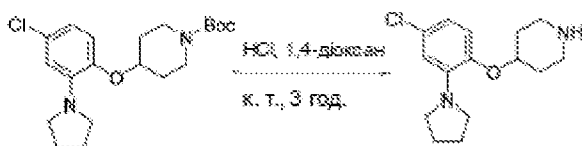
У колбу поміщали 2-бром-4-хлорфенол (367 мг, 1,77 ммоль, 1,10 екв.), DMSO (15 мл), трет-бутил-4-(метансульфонілокси)піперидин-1-карбоксилат (450 мг, 1,61 ммоль, 1,00 екв.) і карбонат калію (667 мг, 4,83 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °С і гасили за допомогою води (30 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням 400 мг (вихід 64 %) трет-бутил-4-(2-бром-4-хлорфенокси)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 390 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоксилату



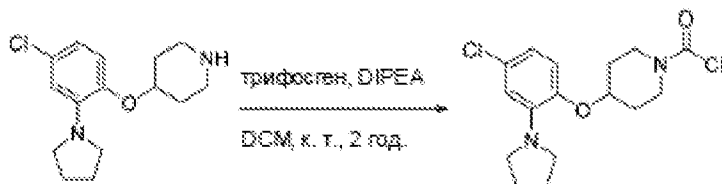
У колбу поміщали трет-бутил-4-(2-бром-4-хлорфенокси)піперидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,02 ммоль, 1,00 екв.), толуол (15 мл), піролідін (109 мг, 1,53 ммоль, 1,50 екв.), карбонат цезію (665 мг, 2,04 ммоль, 2,00 екв.), трис(дифенілфосфін)дипаладій-хлороформ (52,8 мг, 0,0510 ммоль, 0,05 екв.) і дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропоксид-1,1'-біфеніл (35,7 мг, 0,0714 ммоль, 0,07 екв.), як описано в прикладі 7, стадія 1. Залишок хроматографували з отриманням 220 мг (вихід 56 %) трет-бутил-4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 381 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання 4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидину



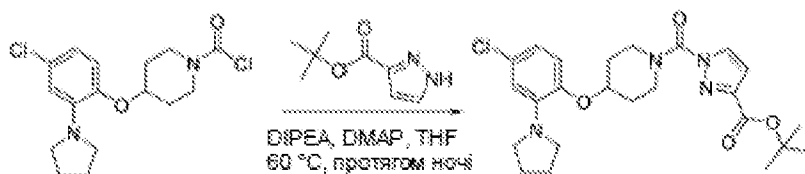
У колбу поміщали трет-бутил-4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,582 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-діоксан (10 мл) і HCl (2 мл), як описано в прикладі 2, стадія 4, з отриманням 150 мг 4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидину (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 281 [M+H]⁺.

5 Стадія 7: отримання 4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбонілхлориду



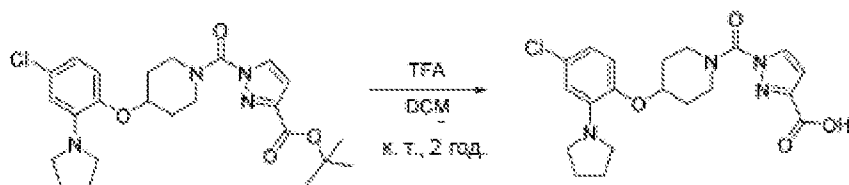
10 У колбу поміщали 4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин (150 мг, 0,532 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і трифосген (79,3 мг, 0,266 ммоль, 0,50 екв.). По краплях додавали DMAP (207 мг, 1,60 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °C, як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням 183 мг 4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбонілхлориду (неочищеного) у вигляді жовтої оливи.

15 Стадія 8: отримання трет-бутил-1-(4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



20 У колбу поміщали 4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбонілхлорид (183 мг, 0,530 ммоль, 1,00 екв.), THF (10 мл), трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (89,7 мг, 0,530 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (138 мг, 1,07 ммоль, 2,00 екв.) і DMAP (13,1 мг, 0,107 ммоль, 0,20 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °C і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 1, стадія 4. Залишок хроматографували з отриманням 135 мг (вихід 53 %) трет-бутил-1-(4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 475 [M+H]⁺.

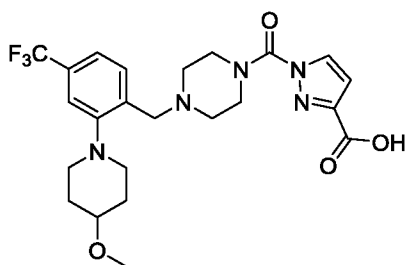
25 Стадія 9: отримання 1-(4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



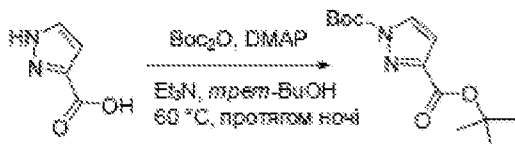
30 У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (135 мг, 0,282 ммоль, 1,00 екв.), DCM (5 мл) і TFA (1 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 12,6 мг (вихід 11 %) 1-(4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ¹H ЯМР: (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,12 (с, 1H), 6,87-6,95 (м, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,66-6,75 (м, 2H), 4,60 (м, 1H), 3,92-4,11 (м, 2H), 3,60-3,80 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 3,29 (м, 2H), 2,00-2,20 (м, 2H), 1,80-2,00 (м, 6H). LCMS (ESI, маса/заряд): 419 [M+H]⁺.

35 Приклад 12: 1-(4-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

40



Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату

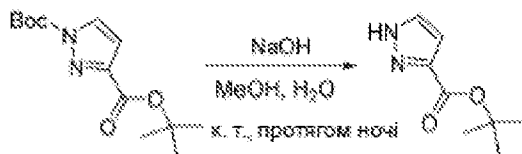


5

У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 екв.), трет-бутанол (100 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

10

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату

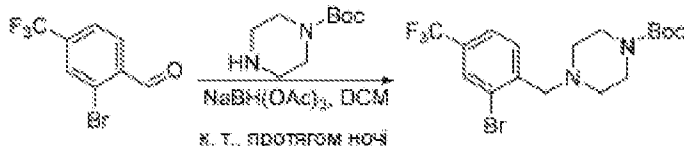


15

У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 екв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.), воду (80 мл) і MeOH (240 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

20

Стадія 3: отримання трет-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату



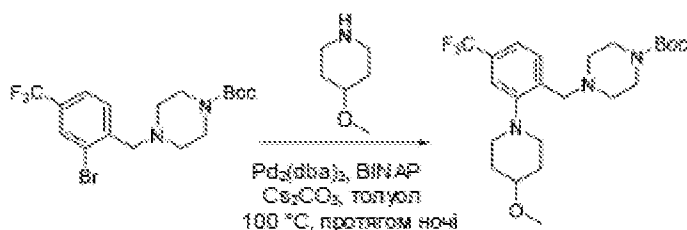
25

У колбу поміщали 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегід (2,00 г, 7,90 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (2,94 г, 15,8 ммоль, 2,00 екв.) і DCM (30 мл). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (6,70 г, 31,6 ммоль, 4,00 екв.), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 3,25 г (вихід 97 %) трет-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 423 [M+H]⁺.

30

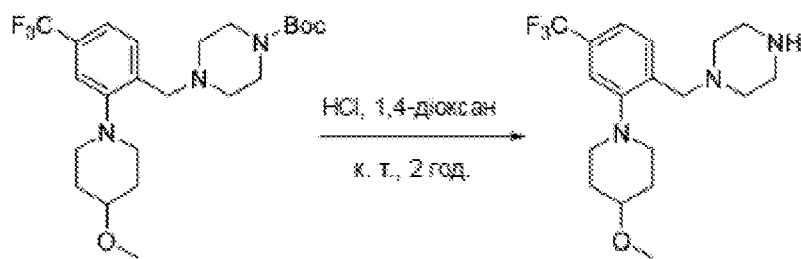
Стадія 4: отримання трет-бутил-4-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату

35



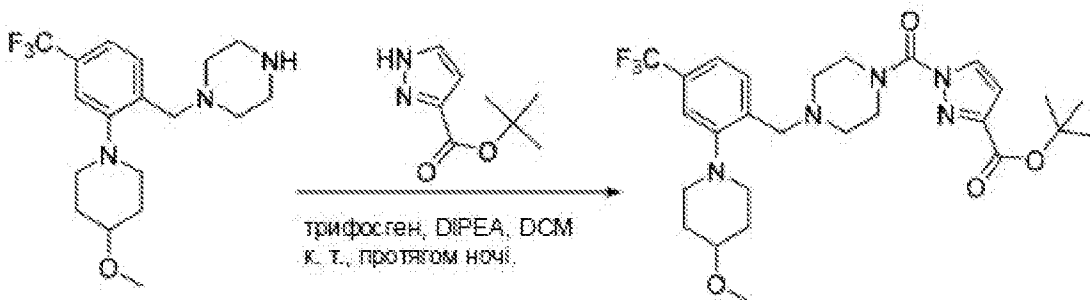
У колбу поміщали трет-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (0,500 г, 1,18 ммоль, 1,00 екв.), 4-метоксипіперидин (0,271 г, 2,36 ммоль, 2,00 екв.), трис(дипеніліденацетон)дипаладій (0,162 г, 0,177 ммоль, 0,15 екв.), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (0,331 г, 0,531 ммоль, 0,45 екв.), карбонат цезію (1,73 г, 5,31 ммоль, 4,50 екв.) і толуол (15 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при $100\text{ }^\circ\text{C}$ і потім гасили за допомогою води (30 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою DCM (3×50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (1×50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,200 г (вихід 37 %) трет-бутил-4-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 5: отримання 1-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазину



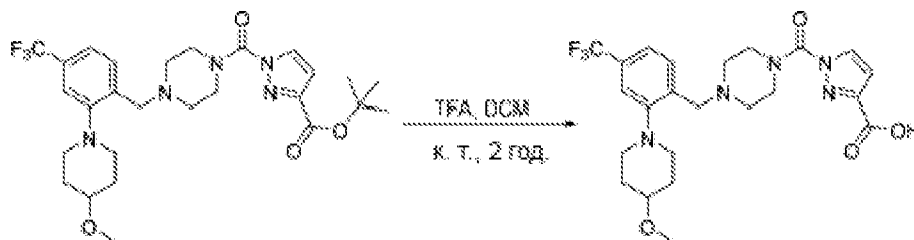
У колбу поміщали трет-бутил-4-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,438 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-діоксан (5 мл) і концентровану HCl (1 мл), як описано в прикладі 2, стадія 4, з отриманням 210 мг (неочищеного) 1-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазину у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 6: отримання трет-бутил-1-(4-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали трифосген (90,9 мг, 0,306 ммоль, 0,70 екв.) і DCM (10 мл). Додавали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (147 мг, 0,874 ммоль, 2,00 екв.) при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Додавали DIPEA (283 мг, 2,19 ммоль, 5,00 екв.) при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали 1-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин (156 мг, 0,437 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою води (15 мл), як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням 220 мг (вихід 92 %) трет-бутил-1-(4-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 7: отримання 1-(4-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

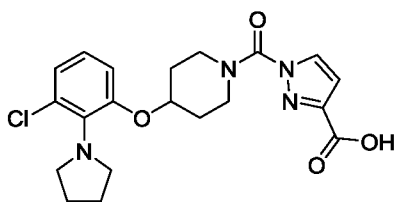


5

У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (220 мг, 0,400 ммоль, 1,00 екв.), DCM (5 мл) і TFA (2 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (195 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 68,4 мг (вихід 35 %) 1-(4-(2-(4-метоксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400МГц, Метанол-d₄) δ 8,14 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,38 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 3,70-3,99 (м, 6H), 3,39-3,48 (м, 4H), 3,12-3,15 (м, 2H), 2,66-2,82 (м, 6H), 2,05-2,08 (м, 2H), 1,69-1,77 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 496 [M+H]⁺.

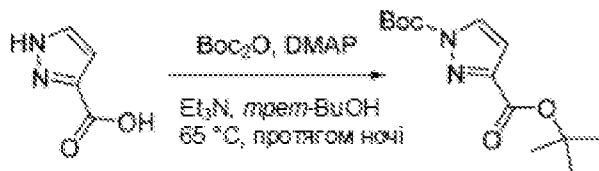
10

15 Приклад 13: 1-(4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



20

Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату

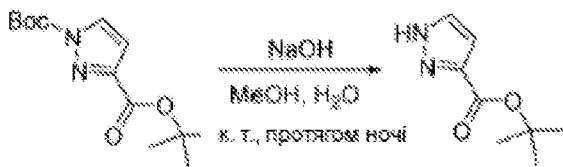


25

У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 екв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутанол (200 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 20,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату

30

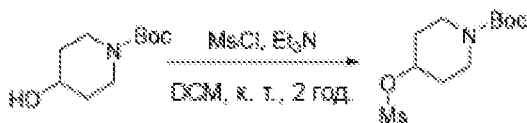


35

У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (80 мл), NaOH (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 екв.) і воду (40 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (40 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 6,70 г трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату

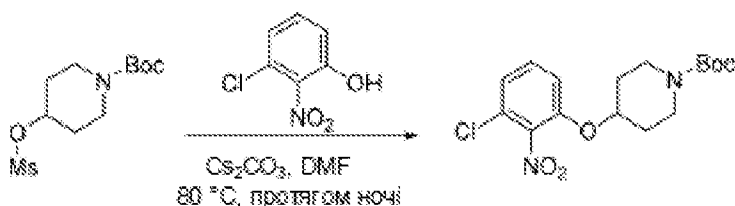
(неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату



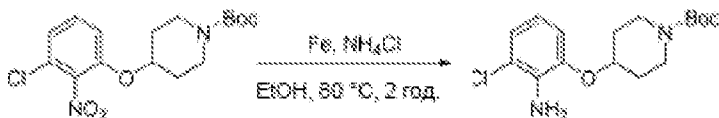
У колбу поміщали трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (2,00 г, 9,94 ммоль, 1,00 екв.), триетиламін (3,01 г, 29,8 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (30 мл). Потім по краплях додавали метансульфонілхлорид (1,71 г, 14,9 ммоль, 1,50 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 11, стадія 3, з отриманням 2,50 г трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Стадія 4: отримання трет-бутил-4-(3-хлор-2-нітрофенокси)піперидин-1-карбоксилату



В посудину поміщали 3-хлор-2-нітрофенол (0,500 г, 2,88 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилат (0,804 г, 2,88 ммоль, 1,00 екв.), карбонат цезію (1,88 г, 5,77 ммоль, 2,00 екв.) і DMF (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °С і гасили за допомогою води (10 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,714 г (вихід 69 %) трет-бутил-4-(3-хлор-2-нітрофенокси)піперидин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 357 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-4-(2-аміно-3-хлорфенокси)піперидин-1-карбоксилату



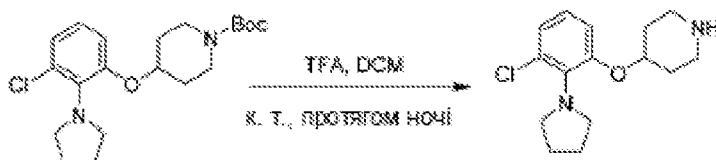
В посудину поміщали трет-бутил-4-(3-хлор-2-нітрофенокси)піперидин-1-карбоксилат (0,400 г, 1,12 ммоль, 1,00 екв.), залізо (0,628 г, 11,2 ммоль, 10,00 екв.), хлорид амонію (1,21 г, 22,6 ммоль, 20,00 екв.) і EtOH (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при 80 °С і гасили за допомогою води (10 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,327 г (вихід 89 %) трет-бутил-4-(2-аміно-3-хлорфенокси)піперидин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 327 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання трет-бутил-4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоксилату



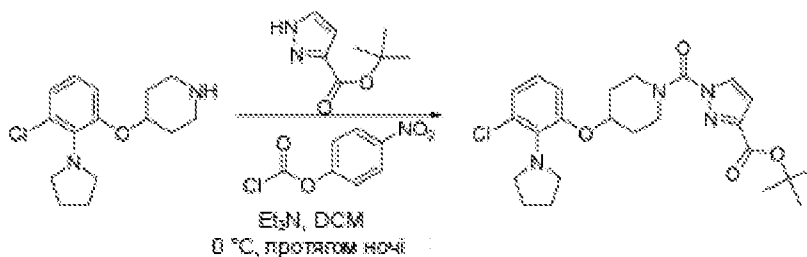
В посудину поміщали трет-бутил-4-(2-аміно-3-хлорфенокси)піперидин-1-карбоксилат (327 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-дйодбутан (324 мг, 1,05 ммоль, 1,50 екв.) і THF (15 мл). По краплях додавали гідрид натрію (486 мг, 20,3 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °С і гасили за допомогою води (10 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 270 мг (вихід 71 %) трет-бутил-4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 381 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання 4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидину



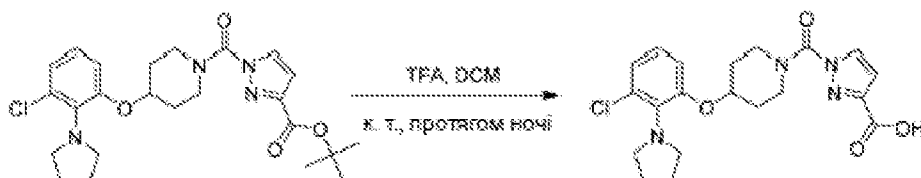
В посудину поміщали трет-бутил-4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоксилат (270 мг, 0,710 ммоль, 1,00 екв.), TFA (1 мл) і DCM (5 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 200 мг 4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидину (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 281 [M+H]⁺.

Стадія 8: отримання трет-бутил-1-(4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



В посудину поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (120 мг, 0,710 ммоль, 1,00 екв.), триетиламін (287 мг, 2,84 ммоль, 4,00 екв.) і DCM (15 мл). По краплях додавали 4-нітрофенілхлорформіат (174 мг, 0,860 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали 4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин (200 мг, 0,710 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 180 мг (вихід 53 %) трет-бутил-1-(4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 475 [M+H]⁺.

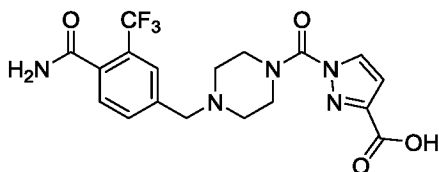
Стадія 9: отримання 1-(4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



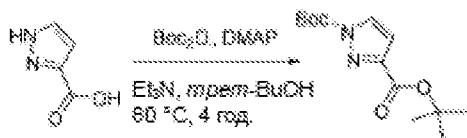
В посудину поміщали трет-бутил-1-(4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (180 мг, 0,380 ммоль, 1,00 екв.), TFA (1 мл) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃ (10 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл). Органічні шари об'єднували, промивали за

допомогою сольового розчину (10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 65,1 мг (вихід 41 %) 1-(4-(3-хлор-2-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,92-8,22 (м, 1H), 6,88-7,12 (м, 3H), 6,58-6,85 (м, 1H), 4,66-4,75 (м, 1H), 3,61-4,20 (м, 4H), 3,18-3,29 (м, 4H), 2,04-2,25 (м, 2H), 1,77-2,02 (м, 6H). LCMS (ESI, маса/заряд): 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 14: 1-(4-(4-карбамоїл-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

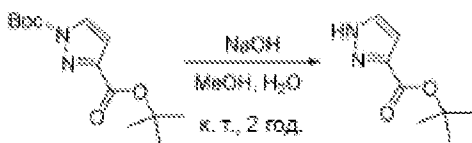


Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



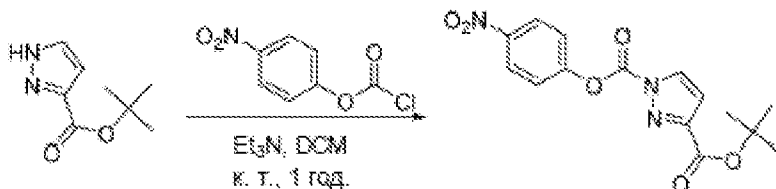
У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 екв.), трет-бутанол (100 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при 80 °C і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



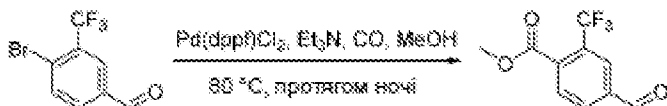
У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 екв.), гідроксид натрію (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.), воду (80 мл) і MeOH (240 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2. Залишок хроматографували з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



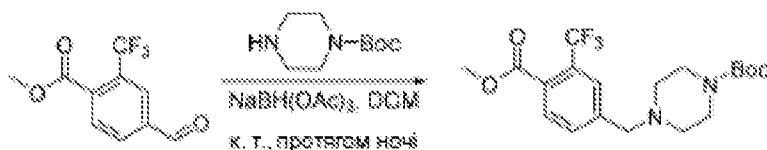
У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофенілхлорформіат (2,87 г, 14,2 ммоль, 1,20 екв.), триетиламін (3,61 г, 35,7 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (20 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 3,90 г 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 4: отримання метил-4-форміл-2-(трифторметил)бензоату



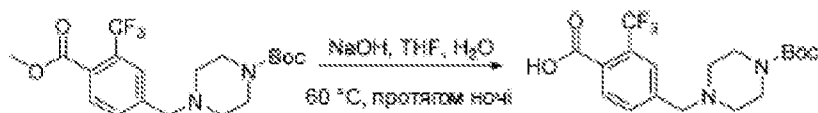
У колбу поміщали 4-бром-3-(трифторметил)бензальдегід (1,61 г, 6,36 ммоль, 1,00 екв.), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію дихлорид (0,466 г, 0,636 ммоль, 0,10 екв.), триетиламін (1,93 г, 19,1 ммоль, 3,00 екв.) і MeOH (15 мл). Вводили монооксид вуглецю (10 атм). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °С і потім гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 9, стадія 2. Залишок хроматографували з отриманням 1,00 г (вихід 68 %) метил-4-форміл-2-(трифторметил)бензоату у вигляді жовтої оливи.

Стадія 5: отримання трет-бутил-4-(4-(метоксикарбоніл)-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату



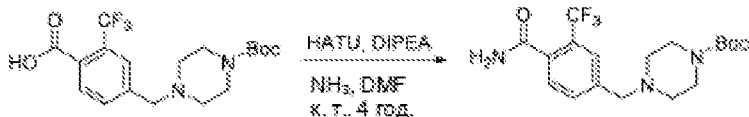
У колбу поміщали метил-4-форміл-2-(трифторметил)бензоат (0,800 г, 3,45 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (0,962 г, 5,17 ммоль, 1,50 екв.) і DCM (15 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (2,93 г, 13,8 ммоль, 4,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 1,26 г (вихід 91 %) трет-бутил-4-(4-(метоксикарбоніл)-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 403 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання 4-((4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)бензойної кислоти



У колбу поміщали трет-бутил-4-(4-(метоксикарбоніл)-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (1,21 г, 3,01 ммоль, 1,00 екв.), THF (10 мл), воду (2 мл) і NaOH (2,41 г, 60,2 ммоль, 20,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °С. pH розчину доводили до 6 за допомогою HCl (1 M). Отриманий розчин екстрагували за допомогою DCM (3 × 80 мл). Органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (100 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 1,40 г 4-((4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)бензойної кислоти (неочищеної) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 389 [M+H]⁺.

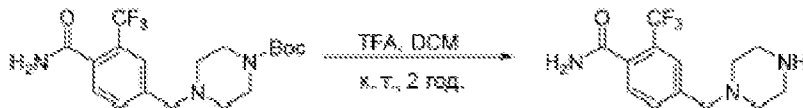
Стадія 7: отримання трет-бутил-4-(4-карбамоіл-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату



У колбу поміщали 4-((4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)метил)-2-(трифторметил)бензойну кислоту (1,24 г, 3,19 ммоль, 1,00 екв.), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат (2,43 г, 6,39 ммоль, 2,00 екв.), DIPEA (1,24 г, 12,8 ммоль, 4,00 екв.), DMF (10 мл) і аміак (0,5 M у розчині 1,4-діоксану, 63,8 мл, 31,9 ммоль, 10,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім

концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 1,00 г (вихід 81 %) трет-бутил-4-(4-карбамоїл-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 388 [M+H]⁺.

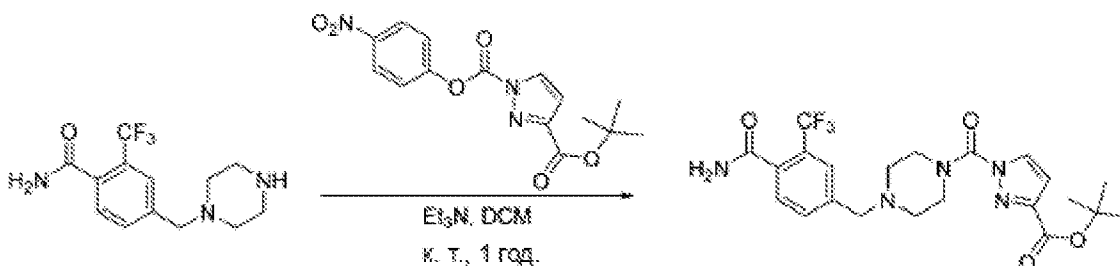
5 Стадія 8: отримання 4-(піперазин-1-ілметил)-2-(трифторметил)бензаміду



10 У колбу поміщали трет-бутил-4-(4-карбамоїл-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоксилат (520 мг, 1,34 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (3 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 550 мг 4-(піперазин-1-ілметил)-2-(трифторметил)бензаміду (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 288 [M+H]⁺.

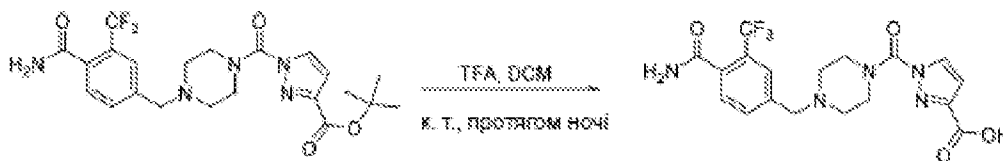
Стадія 9: отримання трет-бутил-1-(4-(4-карбамоїл-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату

15



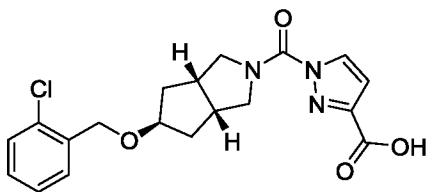
20 У колбу поміщали 4-(піперазин-1-ілметил)-2-(трифторметил)бензамід (185 мг, 0,645 ммоль, 1,00 екв.), 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (322 мг, 0,968 ммоль, 1,50 екв.), DCM (10 мл) і триетиламін (261 мг, 2,58 ммоль, 4,00 екв.), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 200 мг (вихід 67 %) трет-бутил-1-(4-(4-карбамоїл-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 466 [M+H]⁺.

25 Стадія 10: отримання 1-(4-(4-карбамоїл-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

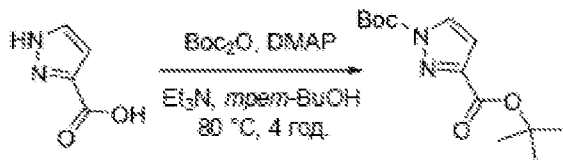


30 У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(4-карбамоїл-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (200 мг, 0,430 ммоль, 1,00 екв.), DCM (15 мл), TFA (4 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (280 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 25,6 мг (вихід 14 %) 1-(4-(4-карбамоїл-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,63-2,64 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 424 [M-H]⁻.

35 Приклад 15: 1-(транс-5-((2-хлорбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



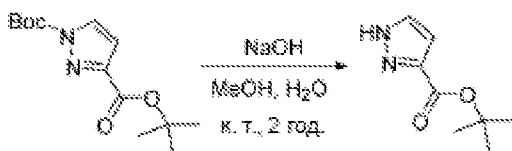
Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



5

У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 екв.), трет-бутанол (100 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при 80 °C і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

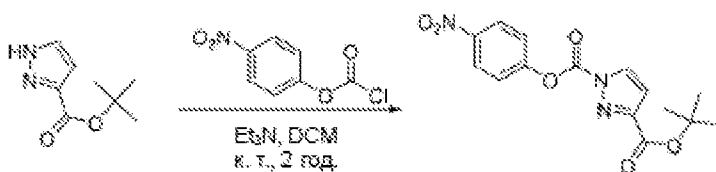
Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



15

У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 екв.), гідроксид натрію (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.), воду (80 мл) і MeOH (240 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2. Залишок хроматографували з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

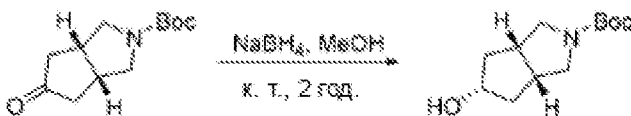
Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



25

У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (225 мг, 1,34 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і триетиламін (406 мг, 4,01 ммоль, 3,00 екв.). Додавали 4-нітрофенілхлорформіат (296 мг, 1,47 ммоль, 1,10 екв.) при 0 °C, як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 500 мг 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 334 [M+H]⁺.

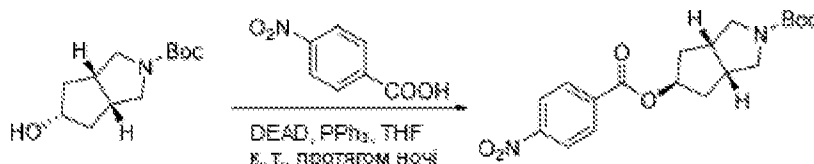
Стадія 4: отримання трет-бутил-транс-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



35

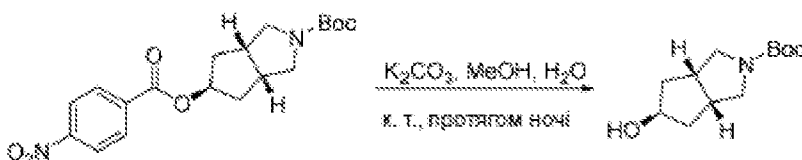
У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 6aS)-5-оксогоксагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (1,00 г, 4,44 ммоль, 1,00 екв.) і MeOH (15 мл). Боргідрид натрію (0,507 г, 13,4 ммоль, 3,00 екв.) додавали при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (1 × 50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 0,950 г (вихід 94 %) трет-бутил-транс-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-транс-5-((4-нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



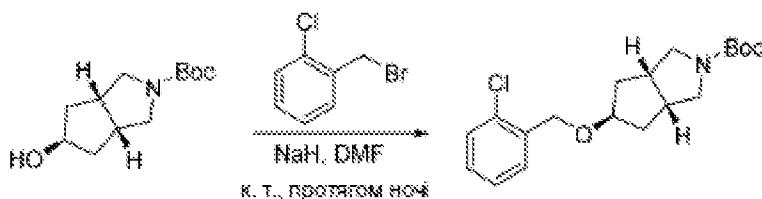
У колбу поміщали трет-бутил-транс-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (0,500 г, 2,20 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітробензойну кислоту (0,735 г, 4,40 ммоль, 2,00 екв.), трифенілфосфін (1,15 г, 4,40 ммоль, 2,00 екв.) і THF (10 мл) в атмосфері азоту. Додавали діетилазодикарбоксилат (0,766 г, 4,40 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (1 × 50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням 0,540 г (вихід 65 %) трет-бутил-транс-5-((4-нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 377 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання трет-бутил-транс-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



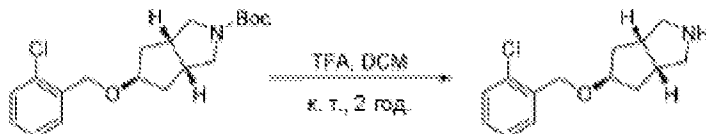
У колбу поміщали трет-бутил-транс-5-((4-нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (540 мг, 1,43 ммоль, 1,00 екв.), карбонат калію (396 мг, 2,87 ммоль, 2,00 екв.), MeOH (15 мл) і воду (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (15 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (1 × 50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням 270 мг (вихід 83 %) трет-бутил-транс-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання трет-бутил-транс-5-((2-хлорбензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



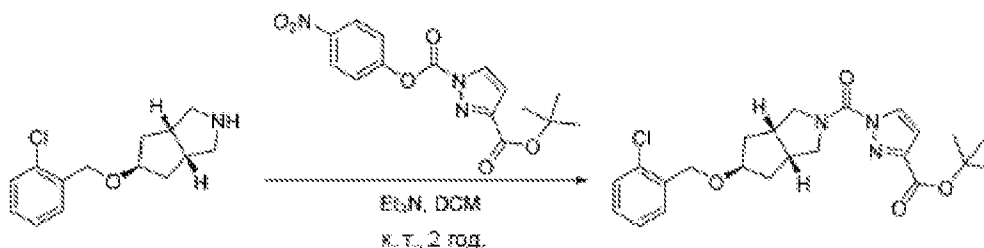
У колбу поміщали трет-бутил-транс-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (270 мг, 1,19 ммоль, 1,00 екв.) і DMF (10 мл). Додавали гідрид натрію (95,2 мг, 60 % в мінеральній оливі, 2,38 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Додавали 1-(бромметил)-2-хлорбензол (291 мг, 1,42 ммоль, 1,20 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (15 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (1 × 30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 380 мг (вихід 91 %) трет-бутил-транс-5-((2-хлорбензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 352 [M+H]⁺.

Стадія 8: отримання транс-5-((2-хлорбензил)окси)октагідроциклопента[с]піролу



У колбу поміщали трет-бутил-транс-5-((2-хлорбензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (380 мг, 1,08 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (2 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 450 мг транс-5-((2-хлорбензил)окси)октагідроциклопента[с]піролу (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 252 [M+H]⁺.

Стадія 9: отримання трет-бутил-1-(транс-5-((2-хлорбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали транс-5-((2-хлорбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол (260 мг, 1,03 ммоль, 1,00 екв.), 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (448 мг, 1,34 ммоль, 1,30 екв.), триетиламін (314 мг, 3,10 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (10 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 340 мг (вихід 74 %) трет-бутил-1-(транс-5-((2-хлорбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 446 [M+H]⁺.

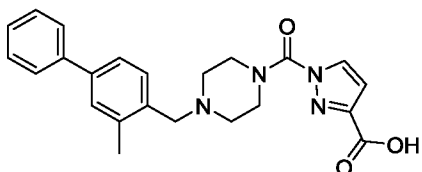
Стадія 10: отримання 1-(транс-5-((2-хлорбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



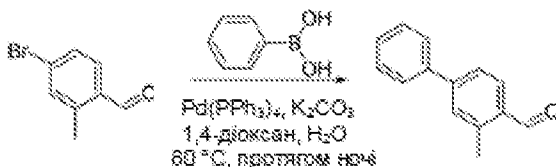
У колбу поміщали трет-бутил-1-(транс-5-((2-хлорбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (210 мг, 0,470 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 66,2 мг (вихід 36 %) 1-(транс-5-((2-хлорбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300МГц, Метанол-d₄) δ 8,14 (д, J=2,7 Гц,

1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,23-7,30 (м, 2H), 6,74 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,23-4,29 (м, 1H), 3,40-4,20 (м, 4H), 2,92 (шир, 2H), 2,10-2,16 (м, 2H), 1,76-1,84 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 412 [M+Na]⁺.

Приклад 16: 1-(4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



Стадія 1: отримання 3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-карбальдегіду



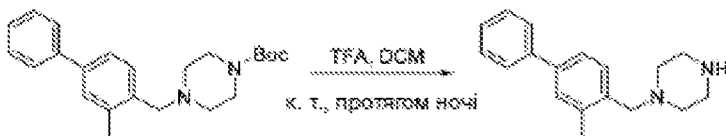
У колбу поміщали 4-бром-2-метилбензальдегід (5,00 г, 25,1 ммоль, 1,00 екв.), фенілборонову кислоту (3,98 г, 32,6 ммоль, 1,30 екв.), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (2,90 г, 2,51 ммоль, 0,10 екв.), карбонат калію (10,4 г, 75,3 ммоль, 3,00 екв.), 1,4-діоксан (200 мл) і воду (40 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і потім гасили за допомогою води (250 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою DCM (3 × 250 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 150 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 4,79 г (вихід 97 %) 3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-карбальдегіду у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 197 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоксилату



У колбу поміщали 3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-карбальдегід (0,700 г, 3,57 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (0,797 г, 4,28 ммоль, 1,20 екв.) і DCM (20 мл). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (2,27 г, 10,7 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 1,00 г (вихід 76 %) трет-бутил-4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 367 [M+H]⁺.

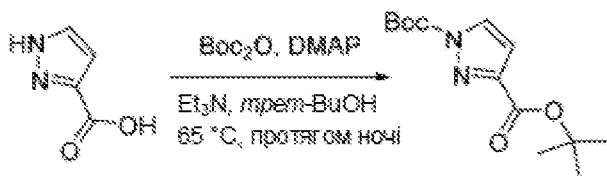
Стадія 3: отримання 1-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазину



У колбу поміщали трет-бутил-4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,820 ммоль, 1,00 екв.), DCM (8 мл) і TFA (3 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з

отриманням 218 мг 1-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазину (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 267 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату

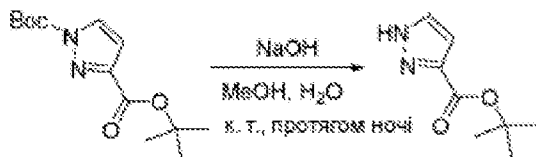


5

У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 екв.), трет-бутанол (100 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при 80 °C і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

10

Стадія 5: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату

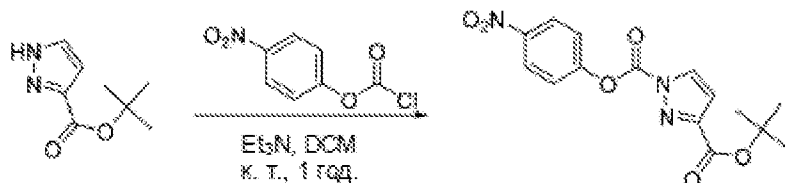


15

У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 екв.), гідроксид натрію (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.), воду (80 мл) і MeOH (240 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2. Залишок хроматографували з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

20

Стадія 6: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату

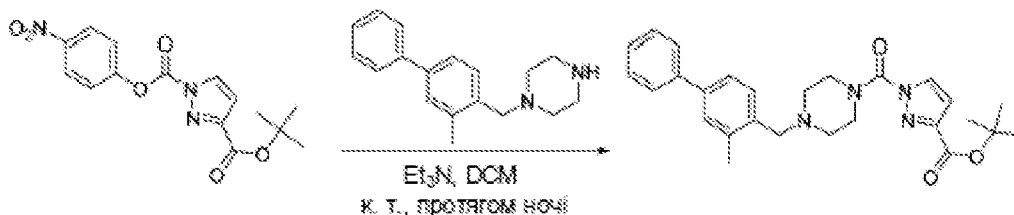


25

У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофенілхлорформіат (2,87 г, 14,2 ммоль, 1,20 екв.), триетиламін (3,61 г, 35,7 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (20 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 4,50 г 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 334 [M+H]⁺.

30

Стадія 7: отримання трет-бутил-1-(4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату

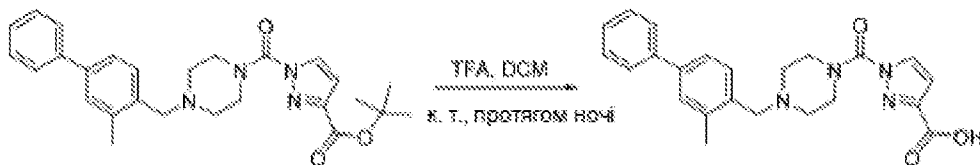


35

У колбу поміщали 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (218 мг, 0,820 ммоль, 1,00 екв.), 1-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин (410 мг, 1,23 ммоль, 1,50 екв.), DCM (5 мл) і триетиламін (331 мг, 3,27 ммоль, 4,00 екв.), як описано в прикладі 4, стадія 3.

Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 200 мг (вихід 53 %) трет-бутил-1-(4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 461 [M+H]⁺.

5 Стадія 8: отримання 1-(4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

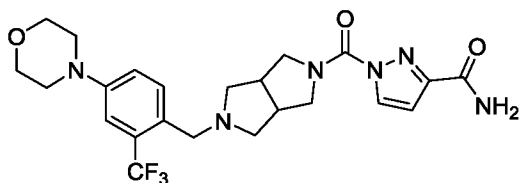


10 У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (200 мг, 0,430 ммоль, 1,00 екв.), DCM (5 мл) і TFA (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃ (10 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 87,1 мг (вихід 50 %) 1-(4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової

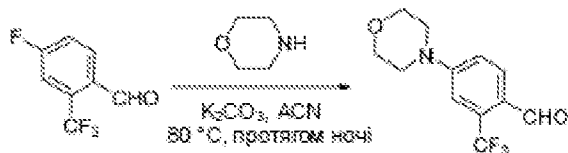
15 кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300МГц, Метанол-d₄) δ 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,29-7,46 (м, 6H), 6,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,97 (шир, 4H), 3,74 (с, 2H), 2,76 (шир, 4H), 2,48 (с, 3H). LCMS (ESI, маса/заряд): 405 [M+H]⁺.

Приклад 17: 1-(5-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід

20



Стадія 1: отримання 4-морфоліно-2-(трифторметил)бензальдегіду

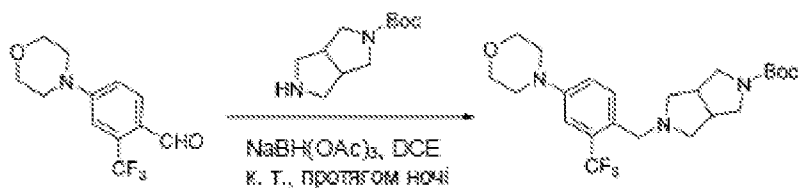


25

У колбу поміщали ACN (100 мл), морфолін (4,50 г, 51,7 ммоль, 1,00 екв.), 4-фтор-2-(трифторметил)бензальдегід (10,0 г, 51,7 ммоль, 1,00 екв.) і карбонат калію (14,0 г, 101 ммоль, 2,00 екв.) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (150 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 10,0 г (вихід 75 %) 4-морфоліно-2-(трифторметил)бензальдегіду у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 260 [M+H]⁺.

35

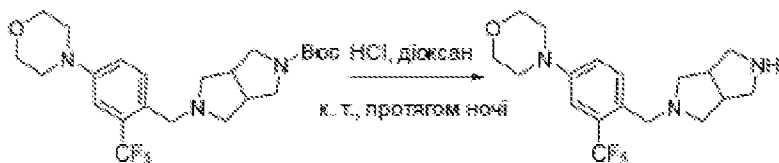
Стадія 2: отримання трет-бутил-5-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату



40

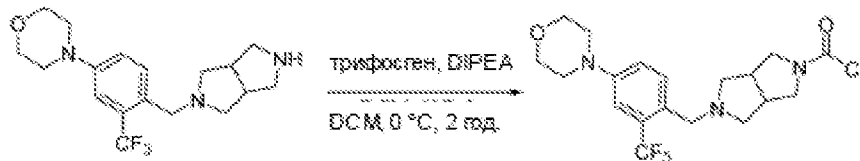
У колбу поміщали 4-морфоліно-2-(трифторметил)бензальдегід (5,00 г, 19,3 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоксилат (4,10 г, 19,3 ммоль, 1,00 екв.) і DCE (100 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (8,20 г, 38,7 ммоль, 2,00 екв.), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 6,00 г (вихід 68 %) трет-бутил-5-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді світло-жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 456 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 4-(4-((гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)морфоліну



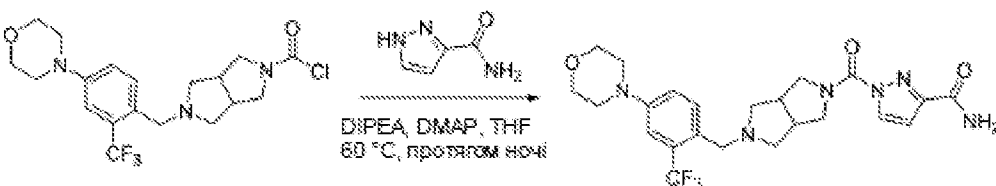
У колбу поміщали трет-бутил-5-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (6,00 г, 13,2 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-діоксан (100 мл) і концентровану HCl (20 мл), як описано в прикладі 2, стадія 4, з отриманням 4,00 г 4-(4-((гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)морфоліну (неочищеного) у вигляді рожевої твердої речовини. LCMS (ESI, маса/заряд): 356 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання 5-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбонілхлориду



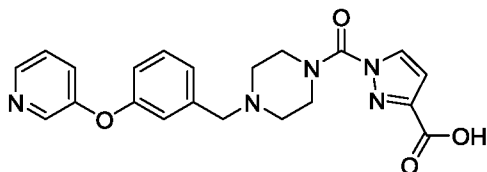
У колбу поміщали 4-(4-((гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)морфолін (1,00 г, 2,81 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і трифосген (0,335 г, 1,14 ммоль, 0,40 екв.). По краплях додавали DIPEA (1,09 г, 8,45 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при 0 °C і гасили за допомогою води (5 мл), як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням 1,12 г 5-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбонілхлориду (неочищеного) у вигляді жовтої оливи.

Стадія 5: отримання 1-(5-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду



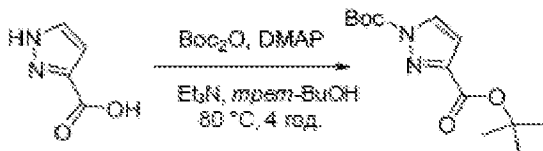
Завантажували 5-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбонілхлорид (235 мг, 0,560 ммоль, 1,00 екв.), 1H-піразол-3-карбоксамід (62,0 мг, 0,560 ммоль, 1,00 екв.), DIPEA (147 мг, 1,14 ммоль, 2,00 екв.), DMAP (14,0 мг, 0,110 ммоль, 0,20 екв.) і THF (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °C і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 1, стадія 4. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 35,8 мг (вихід 13 %) 1-(5-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду у вигляді жовтої оливи. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,30 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,50-7,60 (м, 1H), 6,80-7,20 (м, 3H), 6,60-6,80 (шир м, 1H), 5,56-5,70 (шир, 1H), 4,00-4,30 (м, 2H), 3,60-3,90 (м, 8H), 3,18-2,26 (м, 4H), 2,80-3,00 (м, 2H), 2,50-2,76 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 493 [M+H]⁺.

Приклад 18: 1-(4-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота



5

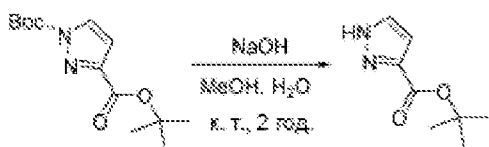
Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату



У колбу поміщали 1Н-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 екв.), трет-бутанол (100 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при 80 °С і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

15

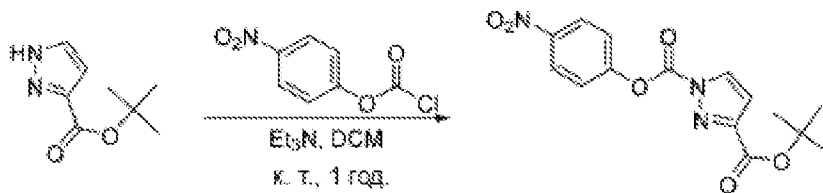
Стадія 2: отримання трет-бутил-1Н-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 екв.), гідроксид натрію (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.), воду (80 мл) і MeOH (240 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2. Залишок хроматографували з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1Н-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

25

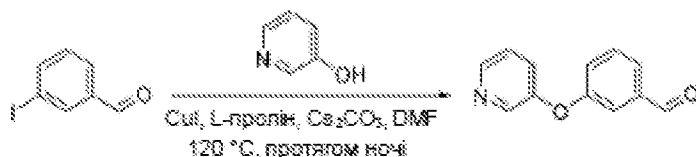
Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату



У колбу поміщали трет-бутил-1Н-піразол-3-карбоксилат (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофенілхлорформіат (2,87 г, 14,2 ммоль, 1,20 екв.), триетиламін (3,61 г, 35,7 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (20 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 3,90 г 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 334 [M+H]⁺.

30

Стадія 4: отримання 3-(піридин-3-ілокси)бензальдегіду



35

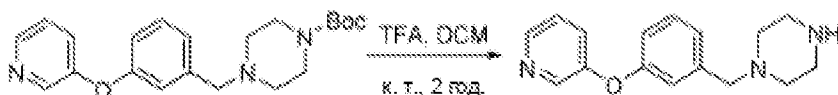
У колбу поміщали 3-йодбензальдегід (0,928 г, 4,00 ммоль, 1,00 екв.), йодид міді(I) (0,152 г, 0,800 ммоль, 0,20 екв.), L-пролін (0,184 г, 1,60 ммоль, 0,40 екв.), карбонат цезію (3,91 г, 12,0 ммоль, 3,00 екв.), піридин-3-ол (0,570 г, 6,00 ммоль, 1,50 екв.) і DMF (15 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 120 °С і потім гасили за допомогою води (15 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,160 г (вихід 20 %) 3-(піридин-3-ілокси)бензальдегіду у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 200 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-4-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоксилату



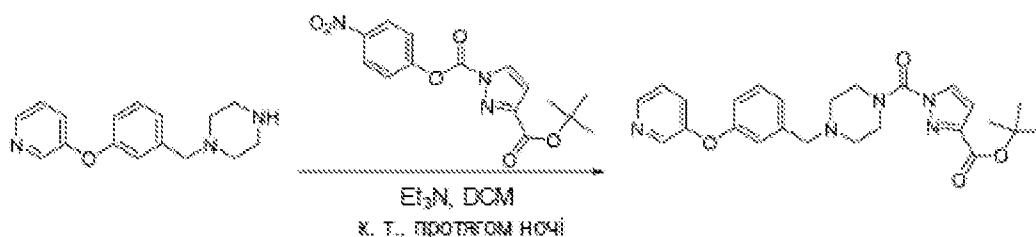
У колбу поміщали 3-(піридин-3-ілокси)бензальдегід (160 мг, 0,800 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (179 мг, 0,960 ммоль, 1,20 екв.) і DCM (15 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (678 мг, 3,20 ммоль, 4,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 270 мг (вихід 91 %) трет-бутил-4-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді коричневої оливи.

Стадія 6: отримання 1-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазину



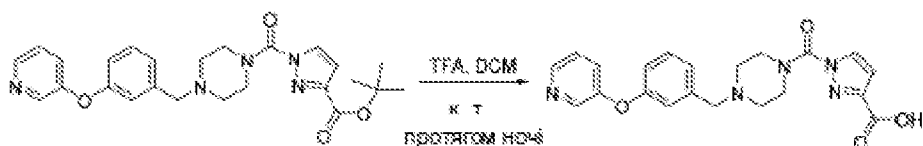
У колбу поміщали трет-бутил-4-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоксилат (270 мг, 0,730 ммоль, 1,00 екв.), DCM (15 мл) і TFA (3 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 197 мг 1-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазину (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 270 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання трет-бутил-1-(4-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



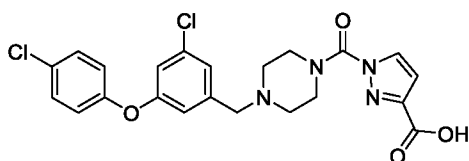
У колбу поміщали 1-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазин (197 мг, 0,730 ммоль, 1,00 екв.), 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (340 мг, 1,02 ммоль, 1,40 екв.), DCM (15 мл) і триетиламін (222 мг, 2,19 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 200 мг (вихід 59 %) трет-бутил-1-(4-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 464 [M+H]⁺.

Стадія 8: отримання 1-(4-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

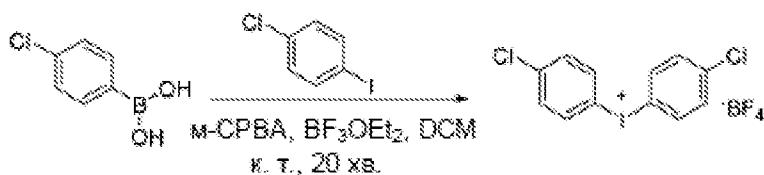


У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (200 мг, 0,430 ммоль, 1,00 екв.), DCM (15 мл) і TFA (3 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (200 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 17,9 мг (вихід 10 %) 1-(4-(3-(піридин-3-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,28-8,30 (м, 2H), 8,06 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,36-7,44 (м, 3H), 7,20-7,22 (м, 1H), 7,11-7,12 (м, 1H), 6,96-7,00 (м, 1H), 6,74 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,60 (с, 2H), 2,57-2,60 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 408 [M+H]⁺.

Приклад 19: 1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

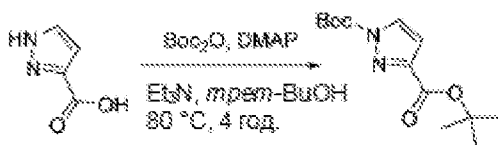


Стадія 1: отримання біс(4-хлорфеніл)йодонію тетрафторборату



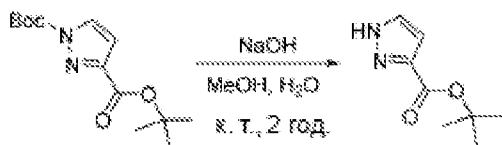
У колбу поміщали м-хлорпероксибензойну кислоту (1,60 г, 9,27 ммоль, 1,10 екв.), DCM (10 мл), комплекс етеру трифториду бору (3,58 г, 25,2 ммоль, 3,00 екв.) і 1-хлор-4-йодбензол (2,00 г, 8,39 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі. Потім додавали (4-хлорфеніл)боронову кислоту (1,44 г, 9,22 ммоль, 1,10 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розтирали в порошок з отриманням 3,00 г (вихід 78 %) біс(4-хлорфеніл)йодонію тетрафторборату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 349 [M-BF₄]⁺.

Стадія 2: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



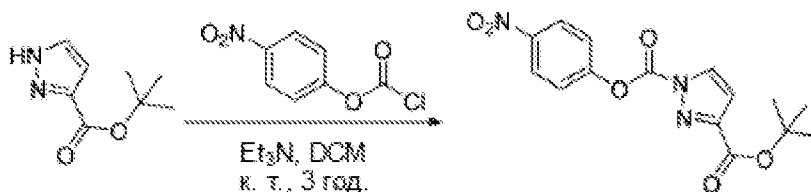
У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 екв.), трет-бутанол (100 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при 80 °С і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



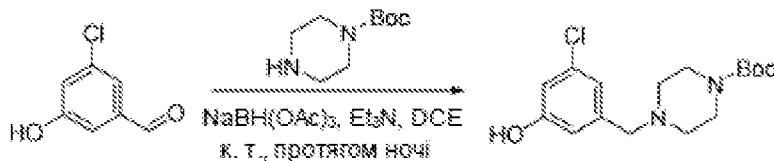
У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 екв.), гідроксид натрію (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.), воду (80 мл) і MeOH (240 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2. Залишок хроматографували з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1Н-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату



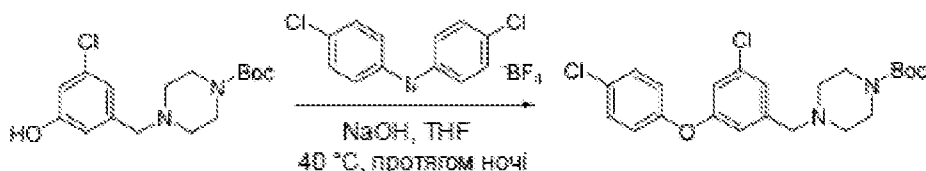
У колбу поміщали трет-бутил-1Н-піразол-3-карбоксилат (208 мг, 1,24 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл), 4-нітрофенілхлорформіат (264 мг, 1,30 ммоль, 1,05 екв.) і триетиламін (378 мг, 3,72 ммоль, 3,00 екв.), як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 450 мг 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 334 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-4-(3-хлор-5-гідроксибензил)піперазин-1-карбоксилату



У колбу поміщали 3-хлор-5-гідроксибензальдегід (300 мг, 1,92 ммоль, 1,00 екв.), DCE (10 мл), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (536 мг, 2,88 ммоль, 1,50 екв.) і триетиламін (582 мг, 5,76 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,21 г, 5,76 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 460 мг (73 % вихід) трет-бутил-4-(3-хлор-5-гідроксибензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 327 [M+H]⁺.

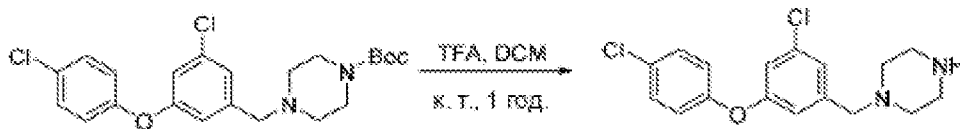
Стадія 6: отримання трет-бутил-4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоксилату



В 50-мл круглодонну колбу завантажували трет-бутил-4-(3-хлор-5-гідроксибензил)піперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,920 ммоль, 1,00 екв.), THF (10 мл) і NaOH (40,4 мг, 1,01 ммоль, 1,10 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 15 хвилин при 0 °С. Потім додавали біс(4-хлорфеніл)йодонію тетрафторборат (440 мг, 1,01 ммоль, 1,10 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 40 °С і гасили за допомогою води (10 мл). Суміш екстрагували

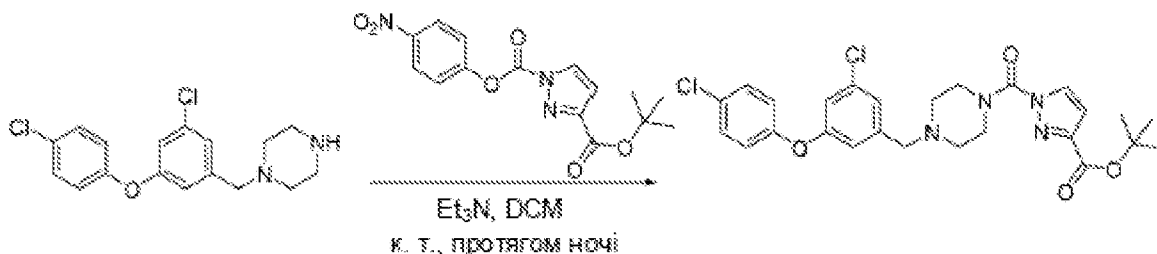
за допомогою EtOAc (3 × 10 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 15 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 100 мг (вихід 25 %) трет-бутил-4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоксилату у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 437 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання 1-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазину



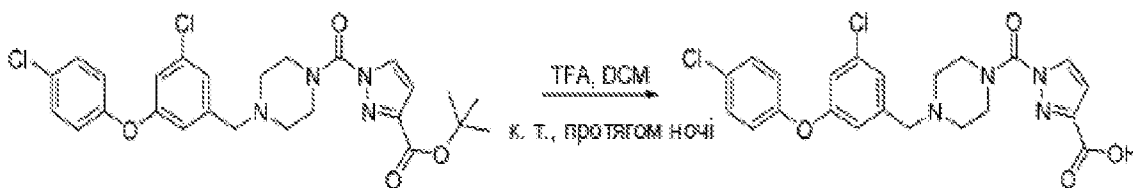
У колбу поміщали трет-бутил-4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,229 ммоль, 1,00 екв.), DCM (5 мл) і TFA (1 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 80,0 мг 1-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазину (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 337 [M+H]⁺.

Стадія 8: отримання трет-бутил-1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



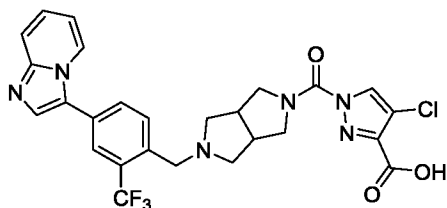
У колбу поміщали 1-[[3-хлор-5-(4-хлорфенокси)феніл]метил]піперазин (80,0 мг, 0,238 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл), 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (159 мг, 0,476 ммоль, 2,00 екв.) і триетиламін (72,1 мг, 0,714 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 100 мг (вихід 79 %) трет-бутил-1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 531 [M+H]⁺.

Стадія 9: отримання 1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



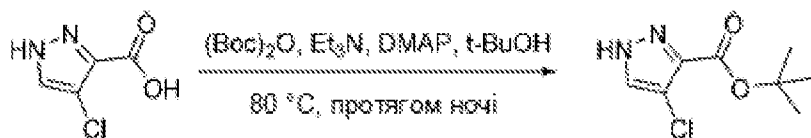
У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (70,0 мг, 0,132 ммоль, 1,00 екв.), DCM (5 мл) і TFA (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в DCM (10 мл). Значення pH розчину доводили до 8 за допомогою насиченого розчину NaHCO₃, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (200 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 15,4 мг (вихід 25 %) 1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,35-7,43 (м, 2H), 7,19 (шир, 1H), 7,02-7,06 (м, 2H), 6,93-6,97 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,82 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,60 (с, 2H), 2,57-2,67 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 475 [M+H]⁺.

Приклад 20: 4-хлор-1-(5-(4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



Стадія 1: отримання трет-бутил-4-хлор-1H-піразол-3-карбоксилату

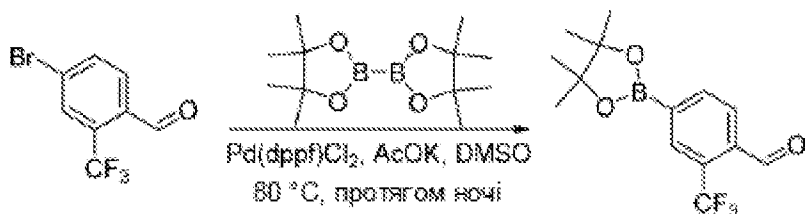
5



У колбу поміщали 4-хлор-1H-піразол-3-карбонову кислоту (2,00 г, 13,6 ммоль, 1,00 екв.), ди-
 трет-бутил-дикарбонат (11,9 г, 54,5 ммоль, 4,00 екв.), DMAP (332 мг, 2,72 ммоль, 0,20 екв.),
 триетиламін (4,12 г, 40,8 ммоль, 3,00 екв.), трет-БуОН (20 мл). Отриманий розчин перемішували
 протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1.
 Залишок хроматографували з отриманням 260 мг (вихід 9 %) трет-бутил-4-хлор-1H-піразол-3-
 карбоксилату у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 203 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметил)бензальдегіду

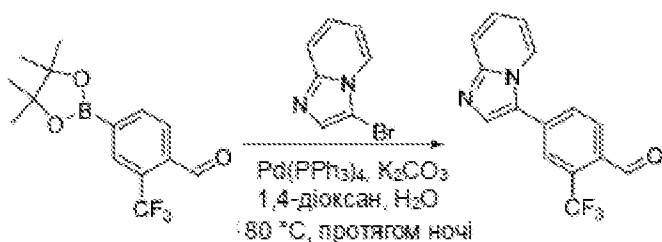
15



У колбу поміщали 4-бром-2-(трифторметил)бензальдегід (2,00 г, 7,90 ммоль, 1,00 екв.), 1,1'-
 біс(дифенілфосфіно)фероценпаладійдихлорид (578 мг, 0,790 ммоль, 0,10 екв.), ацетат калію
 (2,32 г, 23,7 ммоль, 3,00 екв.), DMSO (30 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-
 діоксаборолан-2-іл)-1,3,2-діоксаборолан (2,40 г, 9,45 ммоль, 1,20 екв.) в атмосфері азоту.
 Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (20 мл).
 Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за
 допомогою сольового розчину (3 × 30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію,
 фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням
 2,00 г (вихід 84 %) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметил)бензальдегіду у
 вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 301 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 4-(імідазо[1,2-a]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензальдегіду

30

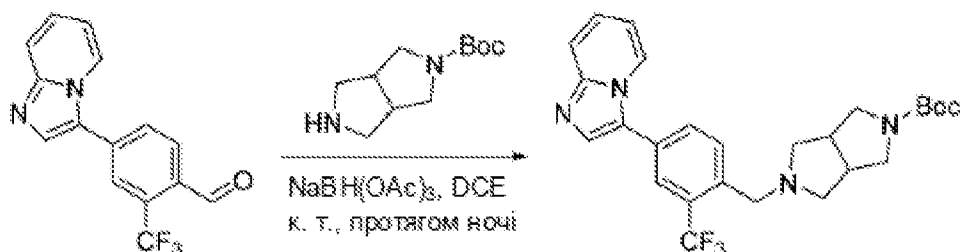


У колбу поміщали 4-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметил)бензальдегід
 (900 мг, 3,00 ммоль, 1,00 екв.), 3-бромімідазо[1,2-a]піридин (886 мг, 4,50 ммоль, 1,50 екв.),
 тетракіс(трифенілфосфін)паладій (173 мг, 0,151 ммоль, 0,05 екв.), карбонат калію (1,24 г, 8,97
 ммоль, 3,00 екв.), 1,4-діоксан (10 мл) і воду (10 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин

35

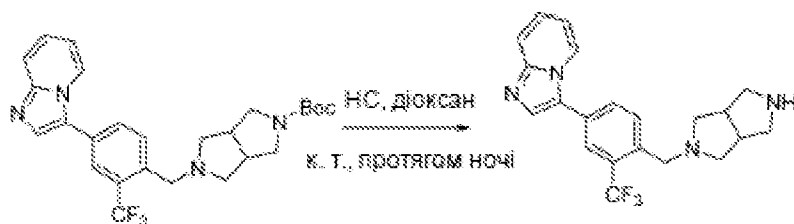
перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (3 × 30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням 740 мг (вихід 85 %) 4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензальдегіду у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 291 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання трет-бутил-5-(4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату



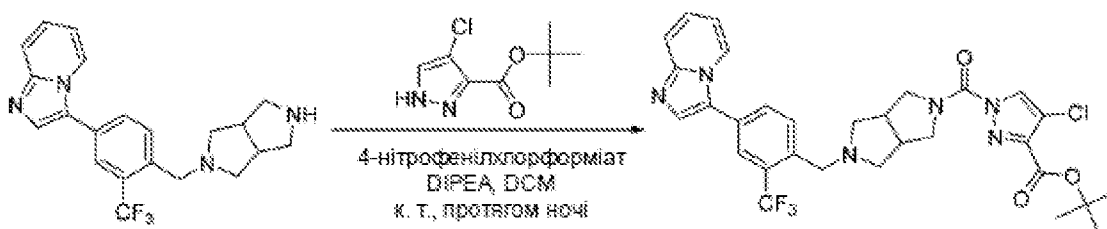
У колбу поміщали 4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензальдегід (290 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), DCE (5 мл) і трет-бутил-октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоксилат (233 мг, 1,10 ммоль, 1,10 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (636 мг, 3,00 ммоль, 3,00 екв.), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували з отриманням 430 мг (вихід 88 %) трет-бутил-5-(4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді світло-жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 487 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання 3-(4-((гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)імідазо[1,2-а]піридину



У колбу поміщали трет-бутил-5-(4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (430 мг, 0,881 ммоль, 1,00 екв.), діоксан (6 мл) і концентровану HCl (1 мл), як описано в прикладі 2, стадія 4. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 341 мг 3-(4-((гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)імідазо[1,2-а]піридину (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 387 [M+H]⁺.

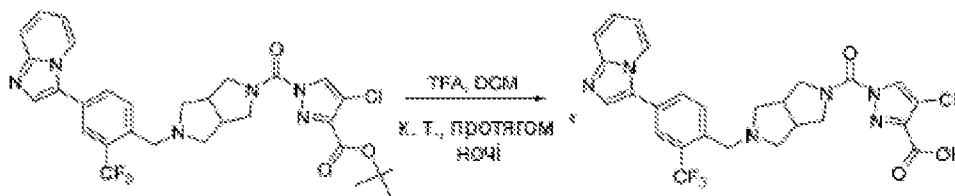
Стадія 6: отримання трет-бутил-4-хлор-1-(5-(4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали 4-нітрофенілхлорформіат (212 мг, 1,05 ммоль, 1,20 екв.), трет-бутил-4-хлор-1H-піразол-3-карбоксилат (212 мг, 1,05 ммоль, 1,20 екв.) і DCM (5 мл). Додавали DIPEA (340 мг, 2,64 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали 3-(4-((гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-

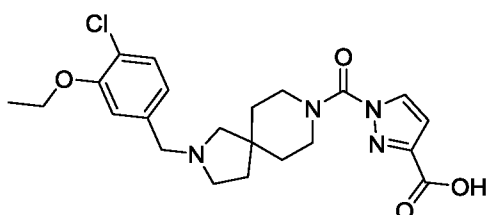
(трифторметил)феніл)імідазо[1,2-а]піридин (340 мг, 0,881 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 1, стадія 4. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 274 мг (вихід 51 %) трет-бутил-4-хлор-1-(5-(4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-

стадія 7: отримання 4-хлор-1-(5-(4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 615 [M+H]⁺.

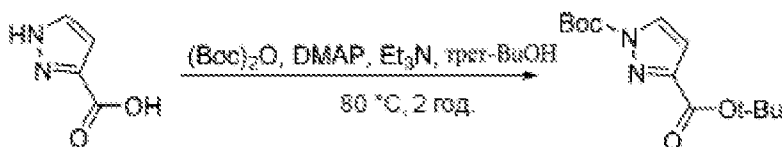


У колбу поміщали трет-бутил-4-хлор-1-(5-(4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (274 мг, 0,45 ммоль, 1,00 екв.), DCM (5 мл) і TFA (1 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (301 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 101,1 мг (вихід 41 %) 4-хлор-1-(5-(4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,23-8,29 (м, 2H), 7,92-8,02 (м, 2H), 7,75-7,79 (м, 3H), 7,27-7,32 (м, 1H), 6,93-7,00 (м, 1H), 3,86-4,37 (м, 4H), 3,72 (шир, 2H), 2,62-3,04 (м, 5H), 2,40 (шир, 1H). LCMS (ESI, маса/заряд): 559 [M+H]⁺.

Приклад 21: 1-(2-(4-хлор-3-етоксибензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

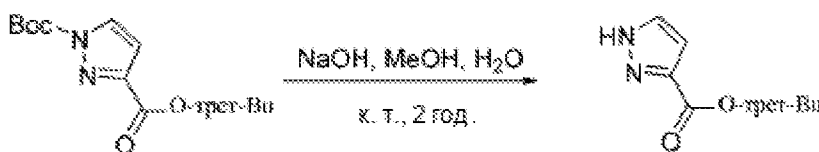


Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



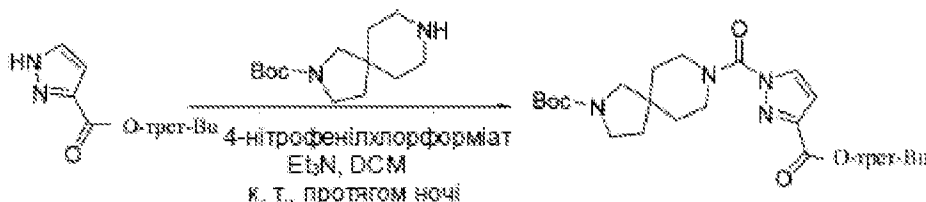
У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (22,4 г, 200 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутанол (100 мл), триетиламін (60,6 г, 599 ммоль, 3,00 екв.), DMAP (4,88 г, 39,9 ммоль, 0,20 екв.) і ди-трет-бутил-дикарбонат (174 г, 797 ммоль, 4,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при 80 °C і гасили за допомогою води (100 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 62,5 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді коричневої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (62,5 г, 233 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (240 мл), воду (80 мл) і гідроксид натрію (14,0 г, 350 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 2. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 16,2 г (вихід 41 %) трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання трет-бутил-8-(3-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-піразол-1-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилату



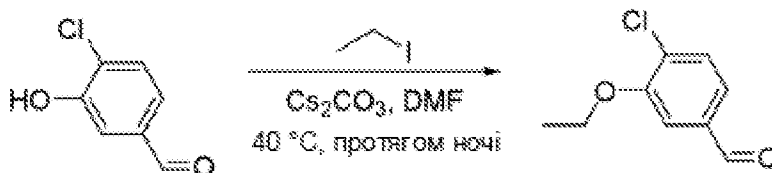
У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (2,52 г, 15,0 ммоль, 1,50 екв.), 4-нітрофенілхлорформіат (3,02 г, 15,0 ммоль, 1,50 екв.), DCM (50 мл) і триетиламін (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали трет-бутил-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилат (2,40 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 4,16 г (вихід 96 %) трет-бутил-8-(3-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-піразол-1-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 435 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання 1-(2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



У колбу поміщали трет-бутил-8-(3-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-піразол-1-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилат (1740 мг, 4,00 ммоль, 1,00 екв.), DCM (15 мл) і TFA (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 1116 мг 1-(2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 279 [M+H]⁺.

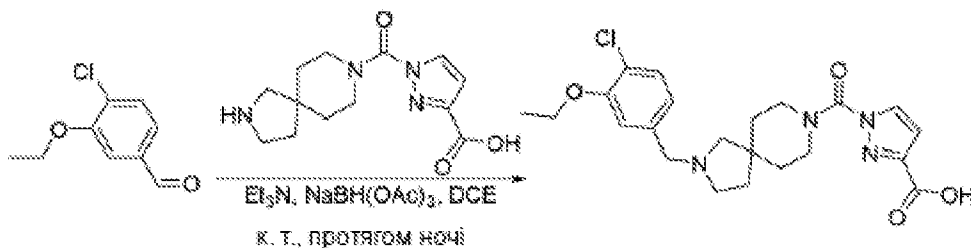
Стадія 5: отримання 4-хлор-3-етоксибензальдегіду



У колбу поміщали 4-хлор-3-гідроксибензальдегід (785 мг, 5,01 ммоль, 1,00 екв.), DMF (10 мл), йодетан (1560 мг, 10,0 ммоль, 2,00 екв.) і карбонат цезію (4890 мг, 15,0 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 40 °C і гасили за допомогою води (10 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 710 мг (вихід 77 %) 4-хлор-3-етоксибензальдегіду у вигляді жовтої оливи. ¹H ЯМР (300МГц, Хлороформ-d) δ 9,94 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,20 (м, 2H), 1,51 (т, J=6,9 Гц, 3H).

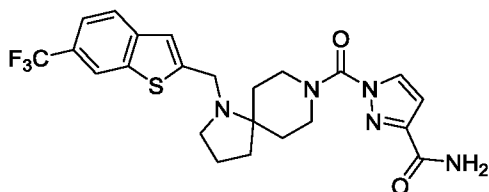
Стадія 6: отримання 1-(2-(4-хлор-3-етоксибензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-

піразол-3-карбонової кислоти

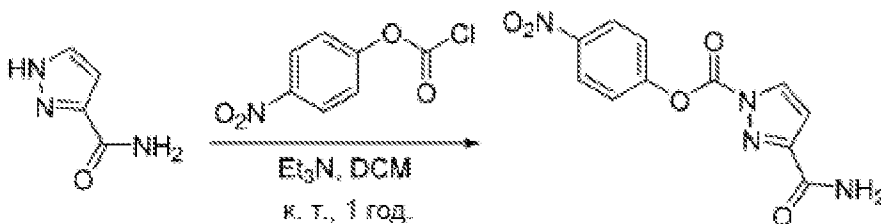


- 5 У колбу поміщали 4-хлор-3-етоксибензальдегід (92,5 мг, 0,501 ммоль, 1,00 екв.) в DCE (10 мл), 1-(2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонову кислоту (278 мг, 1,00 ммоль, 2,00 екв.) і триетиламін (152 мг, 1,50 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (318 мг, 1,50 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній
- 10 температурі і гасили за допомогою насиченого розчину NaHCO_3 (10 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3. Неочищений продукт (500 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 92,9 мг (вихід 41 %) 1-(2-(4-хлор-3-етоксибензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (300МГц, MeOH-d_4) δ 8,06 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,76 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,14-4,07 (м, 2H), 3,86-3,69 (м, 4H), 3,44 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,28 (с, 2H), 2,07 (т, $J=4,2$ Гц, 2H), 1,89-1,77 (м, 4H), 1,41 (т, $J=6,9$ Гц, 3H). LCMS (ESI, маса/заряд): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

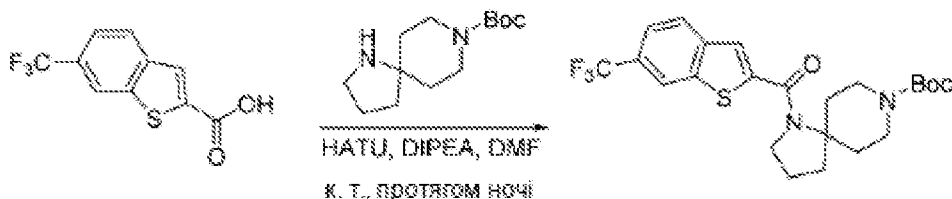
Приклад 22: 1-(1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тіофен-2-іл)метил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід



Стадія 1: отримання 4-нітрофеніл-3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоксилату

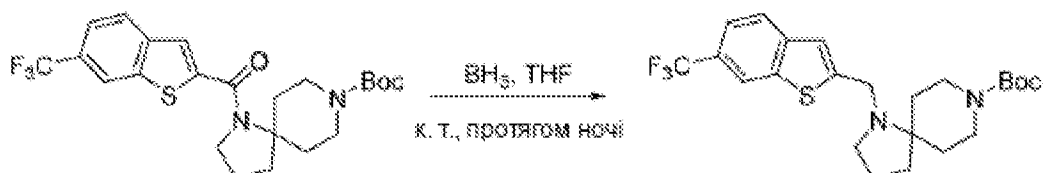


- 25 У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбоксамід (73,4 мг, 0,660 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофенілхлорформіат (159 мг, 0,790 ммоль, 1,20 екв.), DCM (10 мл) і триетиламін (200 мг, 1,98 ммоль, 3,00 екв.), як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 182 мг 4-нітрофеніл-3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30 Стадія 2: отримання трет-бутил-1-(6-(трифторметил)бензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату



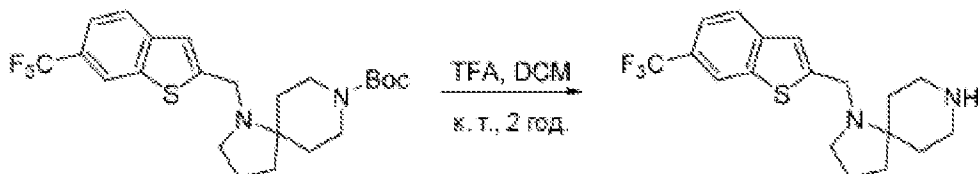
У колбу поміщали 6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-карбонову кислоту (0,492 г, 2,00 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,720 г, 3,00 ммоль, 1,50 екв.), DMF (10 мл), N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уроній (1,52 г, 4,00 ммоль, 2,00 екв.) і DIPEA (0,774 г, 6,00 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 14, стадія 7. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 800 мг (вихід 85 %) трет-бутил-1-(6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-карбоніл)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 469 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання трет-бутил-1-((6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-іл)метил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат

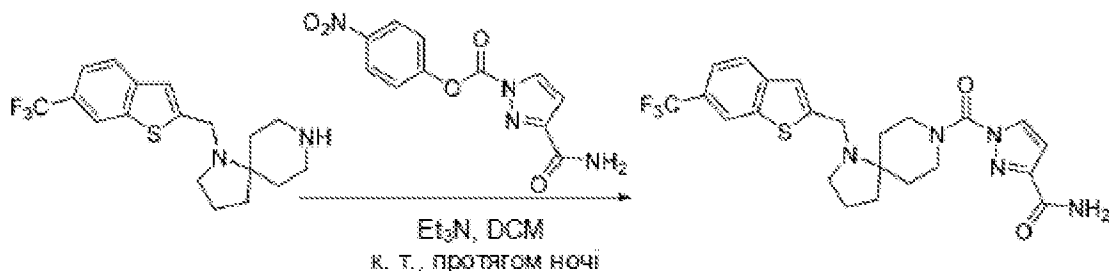


У колбу поміщали трет-бутил-1-(6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-карбоніл)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (300 мг, 0,640 ммоль, 1,00 екв.), THF (3 мл) і боран (1 М у розчині THF, 2,56 мл, 2,56 ммоль, 4,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали MeOH (20 мл) і одержану суміш перемішували при 60 °C протягом 1 години і гасили за допомогою води (20 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (1 × 30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 200 мг (вихід 69 %) трет-бутил-1-((6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-іл)метил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 455 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання 1-((6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-іл)метил)-1,8-діазаспіро[4.5]декану

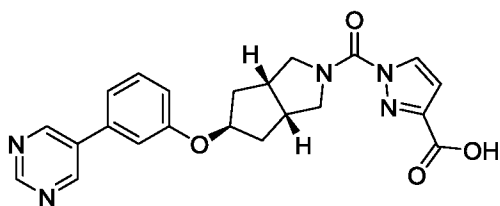


У колбу поміщали трет-бутил-1-((6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-іл)метил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (200 мг, 0,440 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 156 мг 1-((6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-іл)метил)-1,8-діазаспіро[4.5]декану (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 355 [M+H]⁺. Стадія 5: отримання 1-(1-((6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-іл)метил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду

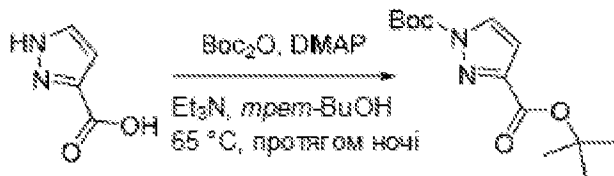


У колбу поміщали 1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тіофен-2-іл)метил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан (156 мг, 0,440 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофеніл-3-карбамоіл-1Н-піразол-1-карбоксилат (182 мг, 0,660 ммоль, 1,50 екв.), DCM (10 мл) і триетиламін (133 мг, 1,32 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Неочищений продукт (200 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 80,6 мг (37 % вихід) 1-[(1-[[6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метил]-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-іл)карбоніл]-1Н-піразол-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,09 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,91 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,64 (шир, 1H), 5,47 (шир, 1H), 4,60-4,47 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,15 (т, J=12,9 Гц, 2H), 2,85 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,01-1,78 (м, 6H), 1,62-1,57 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 492 [M+H]⁺.

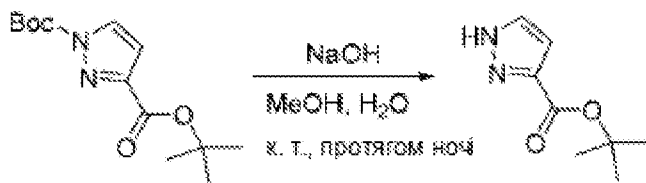
Приклад 23: 1-(транс-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота



Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату



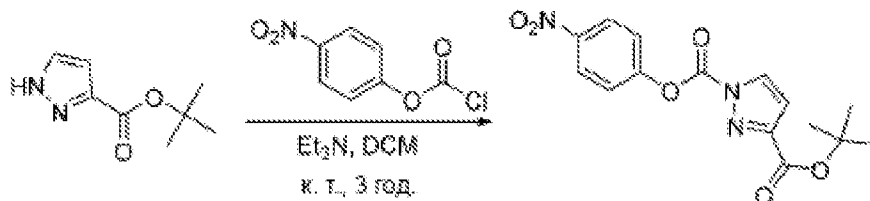
У колбу поміщали 1Н-піразол-3-карбонову кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 екв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутанол (200 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 65 °C і гасили за допомогою води (200 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 20,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺. Стадія 2: отримання трет-бутил-1Н-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (80 мл), гідроксид натрію (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 екв.) і воду (40 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (40 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 6,70 г трет-бутил-1Н-піразол-3-

карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату

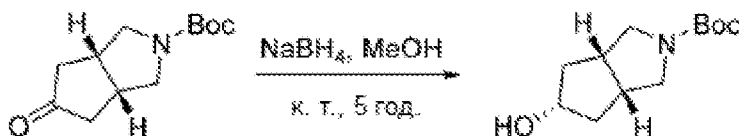


5

У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (1,68 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл) і триетиламін (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 екв.). Додавали 4-нітрофенілхлорформіат (2,42 г, 12,0 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °С, як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 3,33 г 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

10

Стадія 4: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



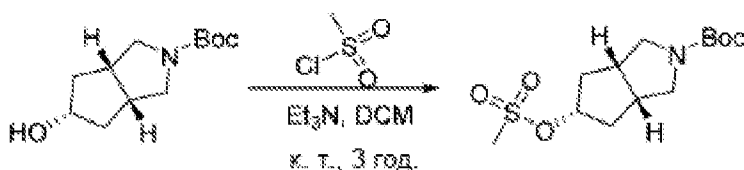
15

У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 6aS)-5-оксгексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл) і боргідрид натрію (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Одержану суміш розбавляли за допомогою води (40 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 15, стадія 4, з отриманням 3,01 г трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

20

25

Стадія 5: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-((метилсульфоніл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату

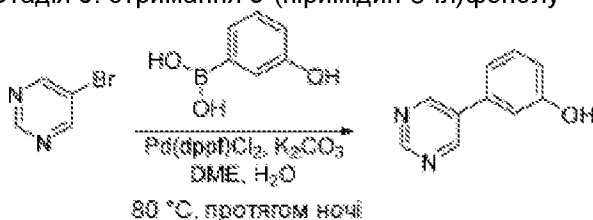


30

У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (1,00 г, 4,40 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл) і триетиламін (1,34 г, 13,2 ммоль, 3,00 екв.). По краплях додавали метансульфонілхлорид (0,608 г, 5,28 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °С, як описано в прикладі 11, стадія 3, з отриманням 1,34 г трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-((метилсульфоніл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 306 [M+H]⁺.

35

Стадія 6: отримання 3-(піримідин-5-іл)фенолу

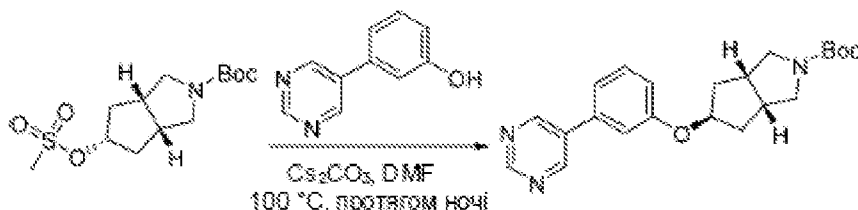


В посудину поміщали 5-бромпіримідин (1,58 г, 10,0 ммоль, 1,00 екв.), (3-

гідроксифеніл)боронову кислоту (2,07 г, 15,0 ммоль, 1,50 екв.), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію дихлорид (0,731 г, 1,00 ммоль, 0,10 екв.), карбонат калію (4,14 г, 30,0 ммоль, 3,00 екв.), диметилловий етер етиленгліколю (16 мл) і воду (4 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (20 мл).

5 Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю (1/1) з отриманням 1,27 г (вихід 74 %) 3-(піримідин-5-іл)фенолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 173 [M+H]⁺.

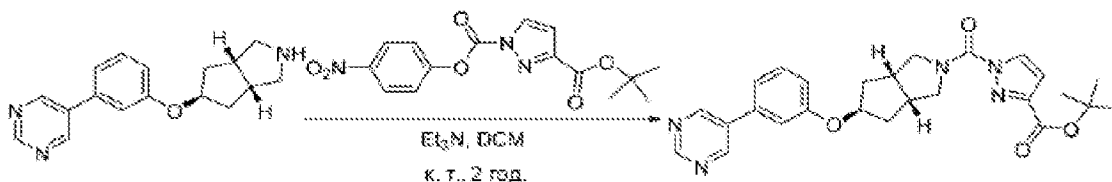
10 Стадія 7: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



15 В посудину поміщали 3-(піримідин-5-іл)фенол (206 мг, 1,20 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-(метансульфонілокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоксилат (366 мг, 1,20 ммоль, 1,00 екв.), карбонат цезію (782 мг, 2,40 ммоль, 2,00 екв.) і DMF (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 100 °C і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 13, стадія 4. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 320 мг (вихід 70 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 382 [M+H]⁺. Стадія 8: отримання (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]піролу



25 В посудину поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (200 мг, 0,520 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 147 мг (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]піролу (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 282 [M+H]⁺. Стадія 9: отримання трет-бутил-1-(транс-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



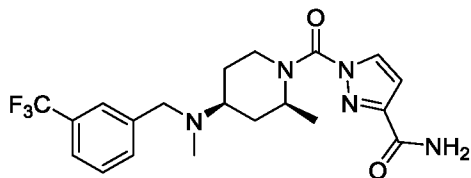
35 В посудину поміщали (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол (147 мг, 0,520 ммоль, 1,00 екв.), триетиламін (263 мг, 2,60 ммоль, 5,00 екв.), 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (260 мг, 0,780 ммоль, 1,50 екв.) і DCM (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 166 мг (вихід 67 %) трет-бутил-1-(транс-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 476 [M+H]⁺.

Стадія 10: отримання 1-(транс-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-

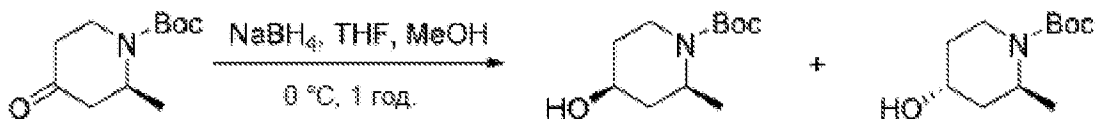
карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



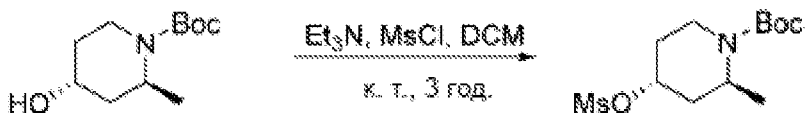
- 5 В посудину поміщали трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (166 мг, 0,350 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 82,1 мг (вихід 56 %) 1-(транс-5-(3-(піримідин-5-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР: (300 МГц, MeOH-d₄) δ 9,14 (с, 1H), 9,05 (с, 2H), 8,17 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,43 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,08-6,98 (м, 1H), 6,80 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,17-5,08 (м, 1H), 4,35-3,51 (м, 4H), 3,08-2,88 (м, 2H), 2,28-2,15 (м, 2H), 2,08-1,92 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 420 [M+H]⁺.
- 10
- 15 Приклад 24: 1-((2S, 4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід



- 20 Стадія 1: отримання трет-бутил-(2S, 4S)-4-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату і трет-бутил-(2S, 4R)-4-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату

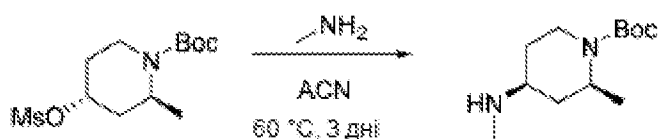


- 25 У колбу поміщали трет-бутил-(2S)-2-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (10,0 г, 46,9 ммоль, 1,00 екв.) і THF (36 мл). По краплях додавали боргідрид натрію (1,07 г, 28,2 ммоль, 0,60 екв.) і MeOH (12 мл) при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при 0 °C і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 15, стадія 4. Неочищений продукт (11,0 г) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 4,90 г (вихід 49 %) трет-бутил-(2S, 4S)-4-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи (LCMS (ESI, маса/заряд): 216 [M+H]⁺) і 4,10 г (вихід 41 %) трет-бутил-(2S, 4R)-4-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору LCMS (ESI, маса/заряд): 216 [M+H]⁺.
- 30
- Стадія 2: отримання трет-бутил-(2S, 4R)-2-метил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату
- 35



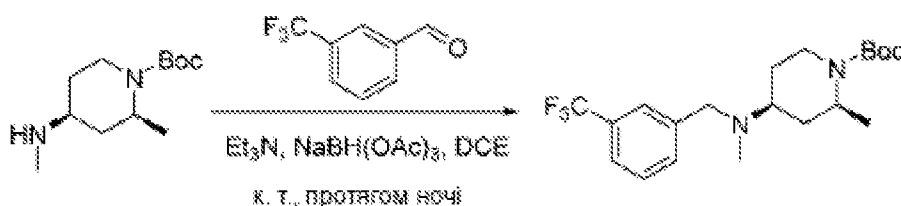
- 40 У колбу поміщали трет-бутил-(2S, 4R)-4-гідрокси-2-метилпіперидин-1-карбоксилат (600 мг, 2,79 ммоль, 1,00 екв.), DCM (15 мл) і триетиламін (845 мг, 8,35 ммоль, 3,00 екв.). По краплях додавали метансульфонілхлорид (417 мг, 3,63 ммоль, 1,30 екв.) при 0 °C, як описано в прикладі 11, стадія 3, з отриманням 817 мг трет-бутил-(2S, 4R)-2-метил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 294 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання трет-бутил-(2S, 4S)-2-метил-4-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилату



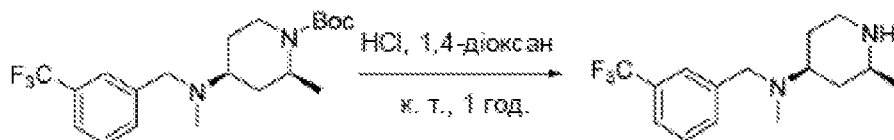
У колбу поміщали трет-бутил-(2S, 4R)-4-(метансульфонілокси)-2-метилпіперидин-1-карбоксилат (817 мг, 2,78 ммоль, 1,00 екв.), ACN (10 мл) і метиламін (2,2 мл, 27,8 ммоль, 10,0 екв., 40 % у воді). Отриманий розчин перемішували протягом 3 днів при 60 °C і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 420 мг (вихід 66 %) трет-бутил-(2S, 4S)-2-метил-4-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 229 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання трет-бутил-(2S, 4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату



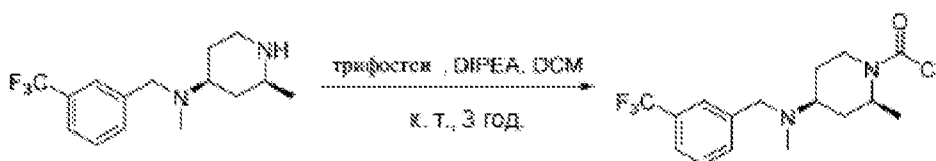
У колбу поміщали 3-(трифторметил)бензальдегід (264 мг, 1,52 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-(2S, 4S)-2-метил-4-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилат (380 мг, 1,66 ммоль, 1,10 екв.), DCE (10 мл) і триетиламін (460 мг, 4,55 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (967 мг, 4,56 ммоль, 3,00 екв.), як описано в прикладі 2, стадія 3, з отриманням неочищеного продукту. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 400 мг (вихід 68 %) трет-бутил-(2S, 4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 387 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання (2S, 4S)-N, 2-диметил-N-(3-(трифторметил)бензил)піперидин-4-аміну



У колбу поміщали трет-бутил-(2S, 4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,04 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-діоксан (10 мл) і концентровану хлористоводневу кислоту (2,5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 296 мг (2S, 4S)-N, 2-диметил-N-(3-(трифторметил)бензил)піперидин-4-аміну (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 287 [M+H]⁺.

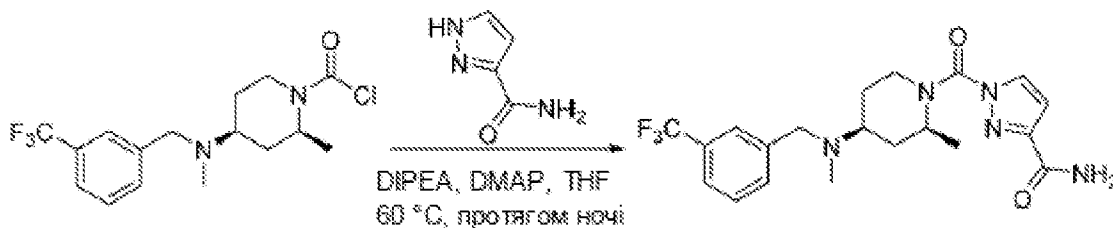
Стадія 6: отримання (2S, 4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбонілхлориду



У колбу поміщали (2S, 4S)-N, 2-диметил-N-(3-(трифторметил)бензил)піперидин-4-амін (296 мг, 1,03 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і трифосген (154 мг, 0,520 ммоль, 0,50 екв.) в атмосфері азоту. По краплях додавали DIPEA (402 мг, 3,12 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (10 мл),

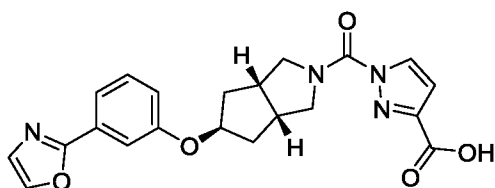
як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням 362 мг (2S, 4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбонілхлориду (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 349 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання 1-((2S, 4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду



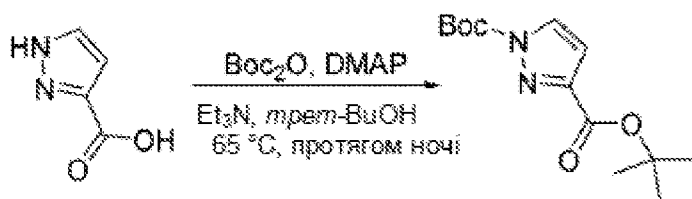
У колбу поміщали (2S, 4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбонілхлорид (181 мг, 0,520 ммоль, 1,00 екв.), 1H-піразол-3-карбоксамід (86,6 мг, 0,780 ммоль, 1,50 екв.), THF (10 мл), DMAP (12,7 мг, 0,104 ммоль, 0,20 екв.) і DIPEA (201 мг, 1,56 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °C і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 1, стадія 4. Неочищений продукт (300 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 54,6 мг (вихід 25 %) 1-((2S, 4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду у вигляді напівтвердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,09 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53-7,51 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 1H), 6,90 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,68 (шир, 1H), 5,61 (шир, 1H), 4,32-4,21 (м, 1H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,64 (шир, 2H), 3,52-3,42 (м, 1H), 2,82 (шир, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,07-2,03 (м, 2H), 1,83-1,73 (м, 2H), 1,48 (д, J=6,3 Гц, 3H). LCMS (ESI, маса/заряд): 424 [M+H]⁺.

Приклад 25: 1-(транс-5-(3-(оксазол-2-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



25

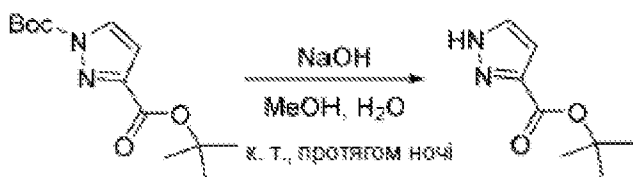
Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 екв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутанол (200 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 65 °C і гасили за допомогою води (200 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 20,0 г (неочищеного) ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

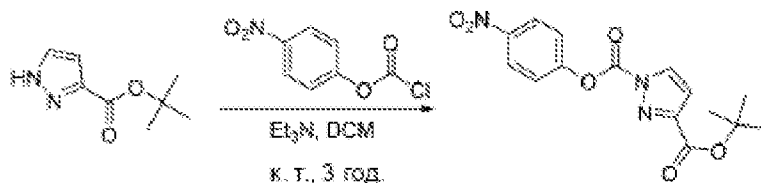
35

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



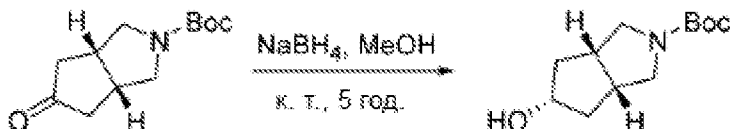
У колбу поміщали ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (80 мл), гідроксид натрію (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 екв.) і воду (40 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (40 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 6,70 г трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



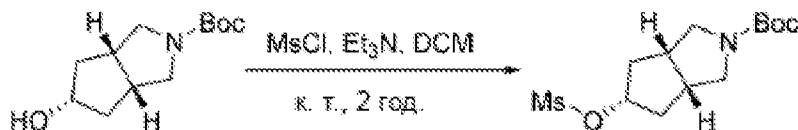
У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (1,68 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл) і триетиламін (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 екв.). Додавали 4-нітрофенілхлорформіат (2,42 г, 12,0 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 3,33 г 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія 4: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



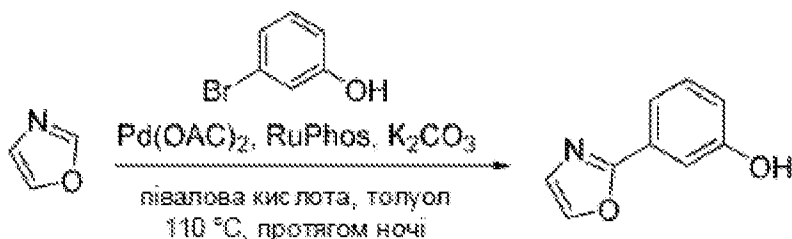
У колбу поміщали (3aR, 6aS)-трет-бутил-5-оксо-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл) і боргідрид натрію (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 15, стадія 4, з отриманням 3,01 г трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-((метилсульфоніл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



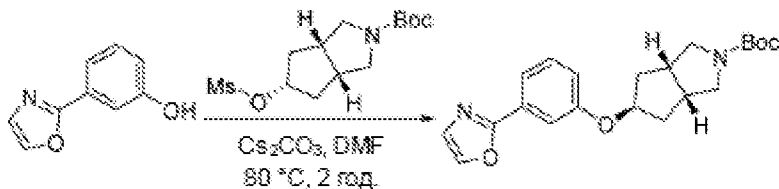
В посудину поміщали трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (200 мг, 0,881 ммоль, 1,00 екв.), триетиламін (267 мг, 2,64 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (15 мл). По краплях додавали метансульфонілхлорид (152 мг, 1,32 ммоль, 1,50 екв.) при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш гасили за допомогою води (10 мл), екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 11, стадія 3, з отриманням 268 мг трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-((метилсульфоніл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи.

Стадія 6: отримання 3-(оксазол-2-іл)фенолу



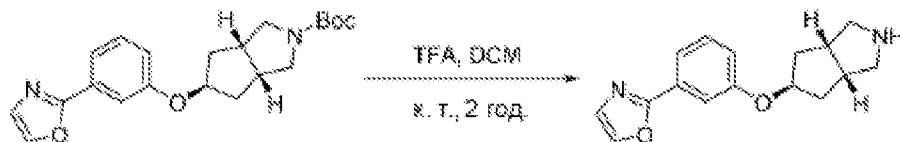
У колбу поміщали 1,3-оксазол (1,00 г, 14,5 ммоль, 1,00 екв.), 3-бромфенол (1,25 г, 7,25 ммоль, 0,50 екв.), карбонат калію (6,00 г, 43,5 ммоль, 3,00 екв.), півалеву кислоту (0,592 г, 5,80 ммоль, 0,40 екв.) і толуол (100 мл). Додавали ацетат паладію(II) (0,326 г, 1,45 ммоль, 0,10 екв.) і 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл (1,35 г, 2,90 ммоль, 0,20 екв.) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 110 °С. Суміш гасили за допомогою води (20 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (3 × 30мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,220 г (вихід 9 %) 3-(оксазол-2-іл)фенолу у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 162 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(оксазол-2-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



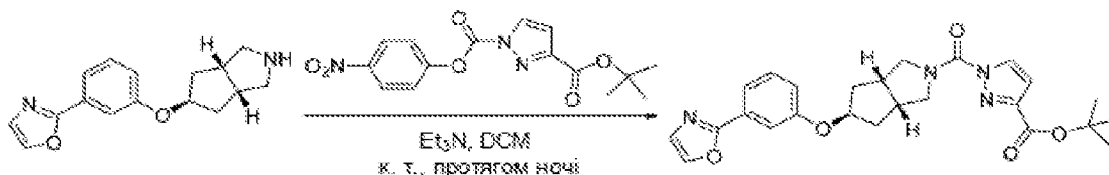
В посудину поміщали 3-(оксазол-2-іл)фенол (142 мг, 0,88 ммоль, 1,00 екв.), карбонат цезію (860 мг, 2,63 ммоль, 3,00 екв.), трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-((метилсульфоніл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (268 мг, 0,881 ммоль, 1,00 екв.) і DMF (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при 80 °С. Суміш гасили за допомогою води (10 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 13, стадія 4. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 105 мг (вихід 32 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(оксазол-2-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 371 [M+H]⁺.

Стадія 8: отримання 2-(3-(((3aR, 5s, 6aS)-октагідроциклопента[с]пірол-5-іл)окси)феніл)оксазолу



В посудину поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(оксазол-2-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (105 мг, 0,284 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (10 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 76,6 мг 2-(3-(((3aR, 5s, 6aS)-октагідроциклопента[с]пірол-5-іл)окси)феніл)оксазолу (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 271 [M+H]⁺.

Стадія 9: отримання трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(оксазол-2-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



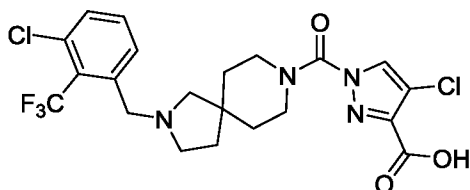
В посудину поміщали 2-(3-(((3aR, 5s, 6aS)-октагідроциклопента[с]пірол-5-іл)окси)феніл)оксазол (76,6 мг, 0,284 ммоль, 1,00 екв.), триетиламін (115 мг, 1,14 ммоль, 4,00 екв.), 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (142 мг, 0,426 ммоль, 1,50 екв.) і DCM (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили за допомогою води (10 мл), екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 108 мг (вихід 82 %) трет-бутил-1-(((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(оксазол-2-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 465 [M+H]⁺.

Стадія 10: отримання 1-(транс-5-(3-(оксазол-2-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

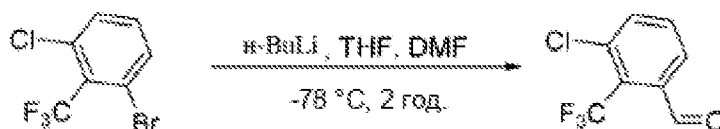


В посудину поміщали трет-бутил-1-(((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(оксазол-2-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (108 мг, 0,232 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 71,0 мг (вихід 75 %) 1-(транс-5-(3-(оксазол-2-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР: (300 МГц, MeOH-d₄) δ 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,02-7,95 (м, 1H), 7,67-7,56 (м, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,10-6,99 (м, 1H), 6,76 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,14-5,05 (м, 1H), 4,30-3,82 (шир, 3H), 3,82-3,57 (шир, 1H), 3,11-2,84 (шир, 2H), 2,30-2,11 (м, 2H), 2,11-1,89 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 409 [M+H]⁺.

Приклад 26: 4-хлор-1-(2-(3-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



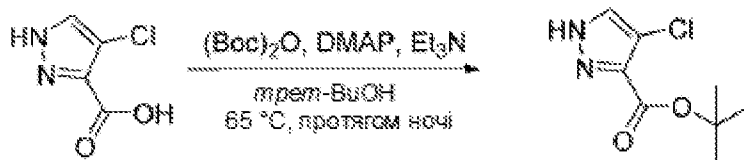
Стадія 1: отримання 3-хлор-2-(трифторметил)бензальдегіду



У колбу поміщали 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензол (500 мг, 1,94 ммоль, 1,00 екв.) і THF (20 мл) в атмосфері азоту. По краплях додавали н-бутиллітій (0,93 мл, 2,32 ммоль, 1,20

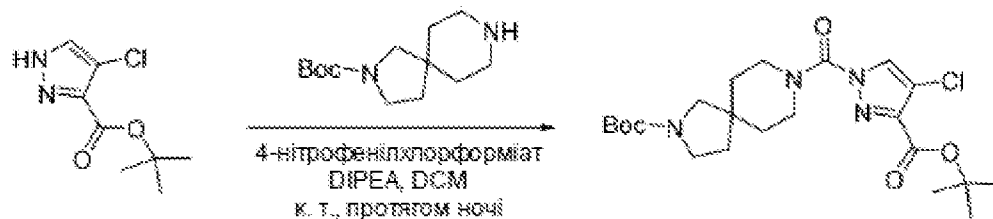
екв., 2,5 М в гексані) при -78°C . Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при -78°C . Додавали DMF (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при -78°C і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3×20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2×25 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 130 мг (вихід 32 %) 3-хлор-2-(трифторметил)бензальдегіду у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 209 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадія 2: отримання трет-бутил-4-хлор-1H-піразол-3-карбоксилату



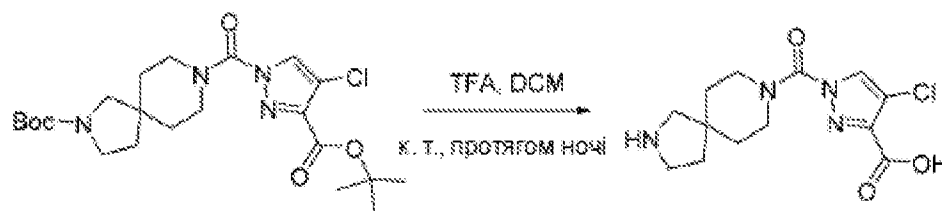
У колбу поміщали 4-хлор-1H-піразол-3-карбонову кислоту (4,00 г, 27,4 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутанол (50 мл), ди-трет-бутил-дикарбонат (21,5 г, 98,6 ммоль, 3,60 екв.), DMAP (468 мг, 3,83 ммоль, 0,14 екв.) і триетиламін (8,30 г, 82,2 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 65°C і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 520 мг (вихід 9 %) трет-бутил-4-хлор-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 203 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Стадія 3: отримання трет-бутил-8-(3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-хлор-1H-піразол-1-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилату



У колбу поміщали трет-бутил-4-хлор-1H-піразол-3-карбоксилат (355 мг, 1,75 ммоль, 1,20 екв.), DCM (20 мл), 4-нітрофенілхлорформіат (442 мг, 2,19 ммоль, 1,50 екв.) і DIPEA (565 мг, 4,38 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали трет-бутил-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилат (350 мг, 1,46 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3×20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2×25 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на силікагелі з отриманням 650 мг (вихід 95 %) трет-бутил-8-(3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-хлор-1H-піразол-1-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 469 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

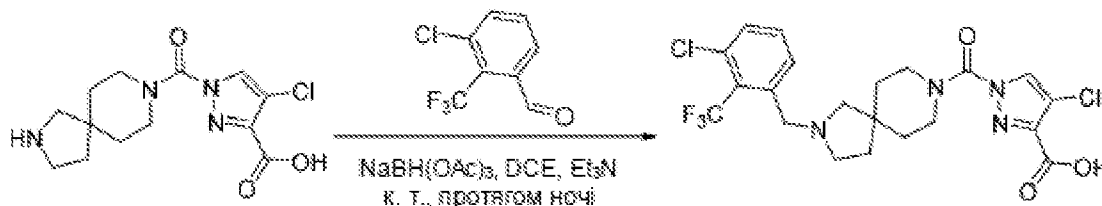
Стадія 4: отримання 4-хлор-1-(2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



У колбу поміщали трет-бутил-8-(3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-хлор-1H-піразол-1-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилат (650 мг, 1,39 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (3 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 433 мг 4-хлор-1-(2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI,

маса/заряд): 313 [M+H]⁺.

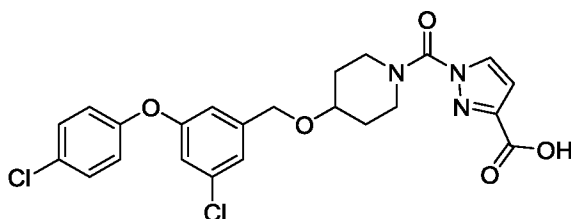
Стадія 5: отримання 4-хлор-1-(2-(3-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



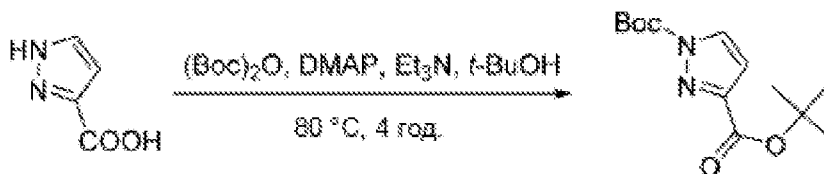
5

У колбу поміщали 3-хлор-2-(трифторметил)бензальдегід (77,8 мг, 0,374 ммоль, 1,00 екв.), DCE (20 мл), 4-хлор-1-(2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонову кислоту (140 мг, 0,449 ммоль, 1,20 екв.) і триетиламін (113 мг, 1,12 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (238 мг, 1,12 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою насиченого розчину NaHCO_3 (20 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3. Неочищений продукт (200 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 10,8 мг (вихід 6 %) 4-хлор-1-(2-(3-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,13 (с, 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,82-7,80 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 4,26 (шир, 2H), 3,93-3,79 (м, 2H), 3,69-3,57 (м, 2H), 3,14-3,07 (м, 2H), 2,99-2,84 (м, 2H), 1,94 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,84-1,72 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 505 [M+H]⁺.

Приклад 27: 1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



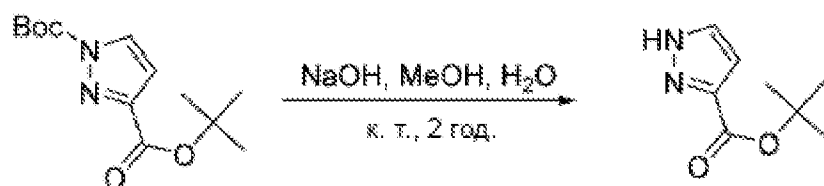
Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



25

У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 екв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 екв.) і трет-бутанол (100 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при 80°C і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді червоної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



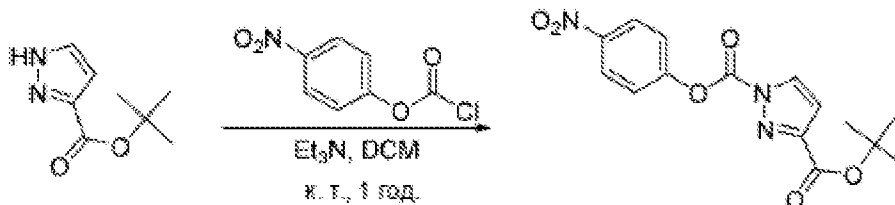
35

У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00

екв.), гідроксид натрію (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 екв.), воду (80 мл) і MeOH (240 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 10,0 г (вихід 64 %) трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

5

Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату

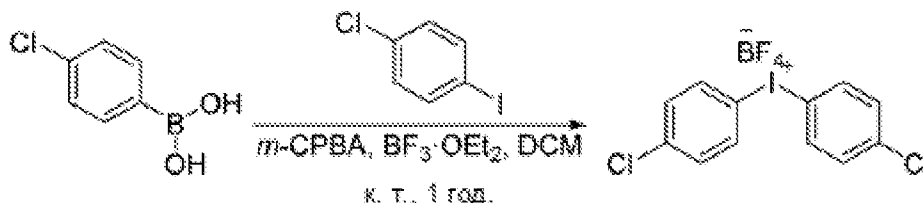


10

У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофенілхлорформіат (2,87 г, 14,2 ммоль, 1,20 екв.), триетиламін (3,61 г, 35,7 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (20 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 3,90 г 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 334 [M+H]⁺.

15

Стадія 4: отримання біс(4-хлорфеніл)йодонію тетрафторборату



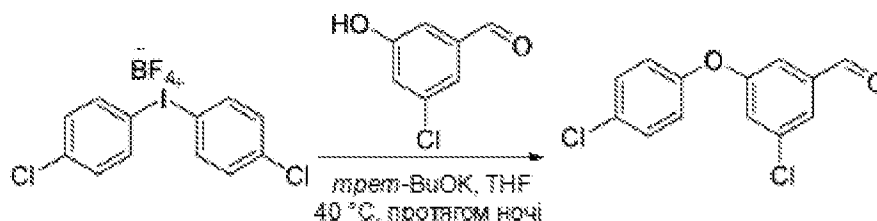
20

У колбу поміщали m-CPBA (3,18 г, 18,4 ммоль, 1,10 екв.) і DCM (25 мл). Додавали комплекс етеру трифториду бору (7,16 г, 50,4 ммоль, 3,00 екв.) і 1-хлор-4-йодбензол (4,00 г, 16,8 ммоль, 1,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі. Додавали (4-хлорфеніл)боронову кислоту (2,89 г, 18,5 ммоль, 1,10 екв.) при 0 °С, як описано в прикладі 19, стадія 1. Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розтирали в порошок з етиловим етером з отриманням 5,50 г (вихід 75 %) біс(4-хлорфеніл)йодонію тетрафторборату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 349 [M-BF₄]⁺.

25

Стадія 5: отримання 3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензальдегіду

30

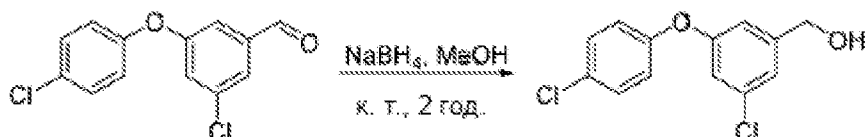


У колбу поміщали трет-бутоксид калію (0,840 г, 7,50 ммоль, 1,50 екв.) і THF (20 мл). Додавали 3-хлор-5-гідроксибензальдегід (780 мг, 5,00 ммоль, 1,00 екв.) при 0 °С і реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Додавали біс(4-хлорфеніл)йодонію тетрафторборат (2,62 г, 6,00 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 40 °С і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 40 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 300 мг (вихід 19 %) 3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензальдегіду у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 267 [M+H]⁺.

35

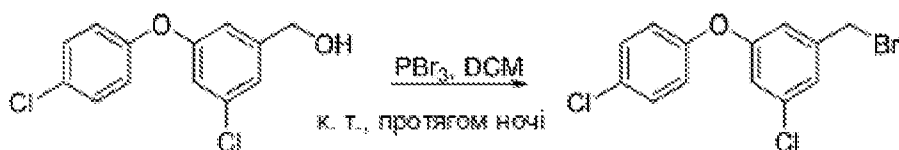
40

Стадія 6: отримання (3-хлор-5-(4-хлорфенокси)феніл)-MeOH



У колбу поміщали 3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензальдегід (310 мг, 1,16 ммоль, 1,00 екв.),
 5 MeOH (15 мл) і боргідрид натрію (129 мг, 3,41 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин
 перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім гасили за допомогою води (20
 мл), як описано в прикладі 15, стадія 4, з отриманням 303 мг (вихід 97 %) (3-хлор-5-(4-
 хлорфенокси)феніл)-MeOH у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання 1-(бромметил)-3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензолу



У колбу поміщали (3-хлор-5-(4-хлорфенокси)феніл)-MeOH (303 мг, 1,13 ммоль, 1,00 екв.) і
 15 DCM (15 мл). Додавали трибромід фосфору (610 мг, 2,25 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °С. Отриманий
 розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім гасили за допомогою води
 (20 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою DCM (3 × 40 мл) і органічні шари
 об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (30 мл), висушували над безводним
 сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з отриманням 200 мг
 20 (вихід 54 %) 1-(бромметил)-3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензолу у вигляді жовтої оливи. LCMS
 (ESI, маса/заряд): 331 [M+H]⁺.

Стадія 8: отримання трет-бутил-4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидин-1-
 карбоксилату



У колбу поміщали трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (183 мг, 0,910 ммоль, 1,50
 екв.) і DMF (5 мл). Додавали гідрид натрію (72,8 мг, 60 % в мінеральній оливі, 1,82 ммоль, 3,00
 екв.) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хвилин. Додавали 1-(бромметил)-3-
 30 хлор-5-(4-хлорфенокси)бензол (200 мг, 0,606 ммоль, 1,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин
 перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою води (10
 мл), як описано в прикладі 15, стадія 7. Залишок хроматографували на олонці на основі
 силікагелю з отриманням 150 мг (вихід 55 %) трет-бутил-4-((3-хлор-5-(4-
 хлорфенокси)бензил)окси)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI,
 маса/заряд): 452 [M+H]⁺.

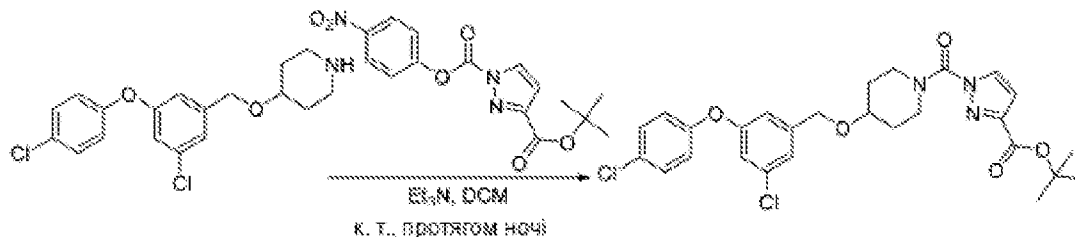
Стадія 9: отримання 4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидину



У колбу поміщали трет-бутил-4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидин-1-
 40 карбоксилат (150 мг, 0,330 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (3 мл). Отриманий розчин

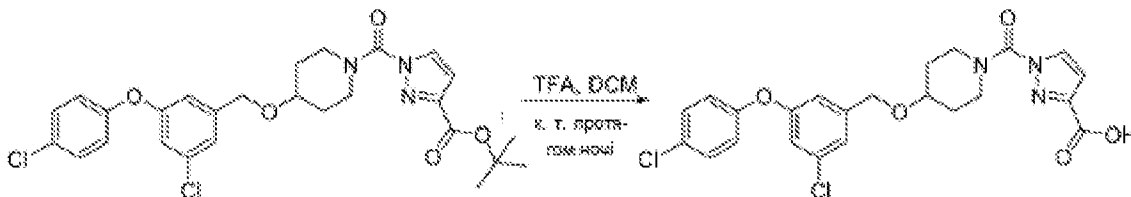
перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 117 мг 4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидину (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 352 [M+H]⁺.

5 Стадія 10: отримання трет-бутил-1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



10 У колбу поміщали 4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидин (117 мг, 0,330 ммоль, 1,00 екв.), 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (166 мг, 0,500 ммоль, 1,50 екв.), DCM (10 мл) і триетиламін (100 мг, 0,990 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 160 мг (вихід 88 %) трет-бутил-1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 546 [M+H]⁺.

15 Стадія 11: отримання 1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

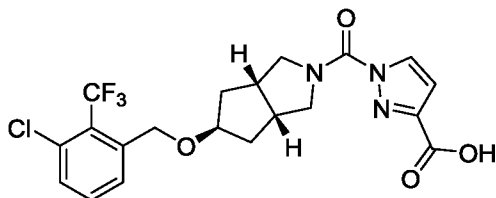


20

25 У колбу поміщали трет-бутил-1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (160 мг, 0,290 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (3 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (200 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 60,7 мг (вихід 42 %) 1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді жовтої оливи. ¹H ЯМР (300МГц, MeOH-d₄) δ 8,05 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,04-6,99 (м, 2H), 6,92-6,89 (м, 2H), 6,76 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,00 (шир, 2H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,70-3,54 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 2H), 1,79-1,68 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 490 [M+H]⁺.

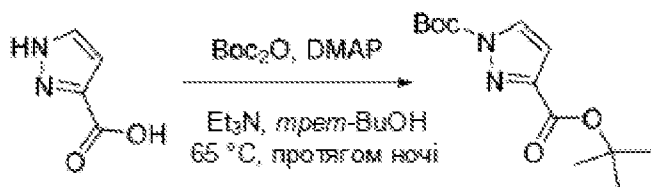
30

Приклад 28: 1-(транс-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



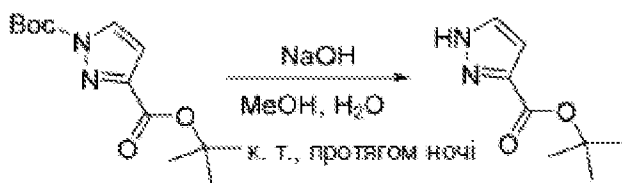
35

Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



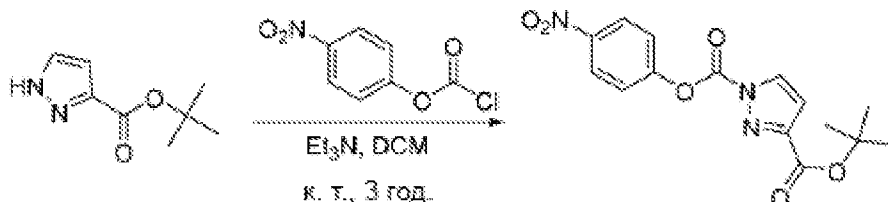
У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 екв.), ди-трет-
 5 бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 екв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 екв.),
 триетиламін (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутанол (200 мл). Отриманий розчин
 перемішували протягом ночі при 65 °С і гасили за допомогою води (200 мл), як описано в
 прикладі 1, стадія 1, з отриманням 20,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату
 (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



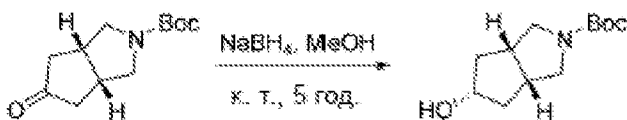
У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00
 15 екв.), MeOH (80 мл), гідроксид натрію (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 екв.) і воду (40 мл). Отриманий
 розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (40
 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 6,70 г трет-бутил-1H-піразол-3-
 карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI,
 маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (1,68 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), DCM
 25 (20 мл) і триетиламін (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 екв.). Додавали 4-нітрофенілхлорформіат (2,42 г,
 12,0 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °С, як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 3,33 г 3-трет-
 бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої
 речовини жовтого кольору.

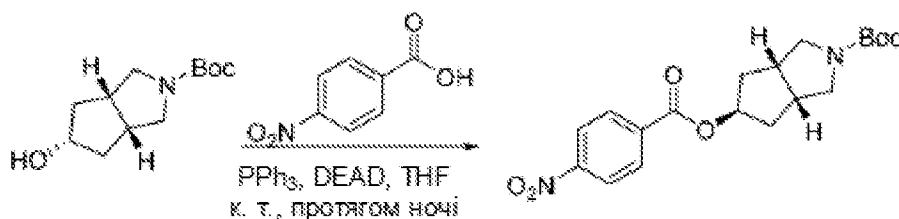
Стадія 4: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-
 карбоксилату



У колбу поміщали (3aR, 6aS)-трет-бутил-5-оксо-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-
 35 карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл) і боргідрид натрію (0,760 г, 20,1
 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі
 і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 15, стадія 4, з отриманням 3,01 г
 трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату
 (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

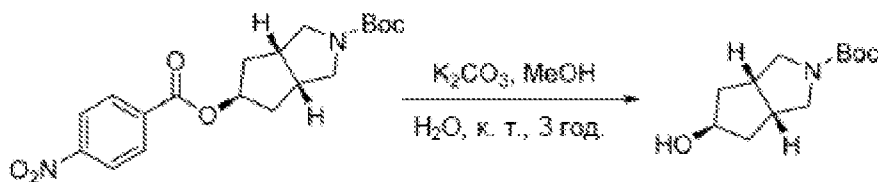
Стадія 5: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-

нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



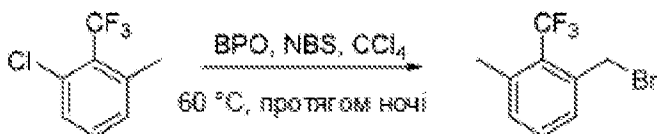
- 5 У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (2,27 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітробензойну кислоту (6,68 г, 40,0 ммоль, 4,00 екв.), трифенілфосфін (10,5 г, 40,0 ммоль, 4,00 екв.) і THF (30 мл). По краплях додавали діетилазодикарбоксилат (6,96 г, 40,0 ммоль, 4,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту і гасили за допомогою
- 10 води (50 мл), як описано в прикладі 15, стадія 5. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 2,36 г (вихід 62 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 377 [M+H]⁺.

- 15 Стадія 6: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



- У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (2,36 г, 6,27 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (30 мл), карбонат калію (2,60 г, 18,8 ммоль, 3,00 екв.) і воду (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 15, стадія 6, з отриманням 1,31 г (3aR, 5s, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

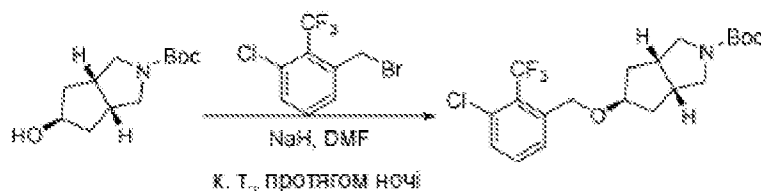
- 25 Стадія 7: отримання 1-(бромметил)-3-метил-2-(трифторметил)бензолу



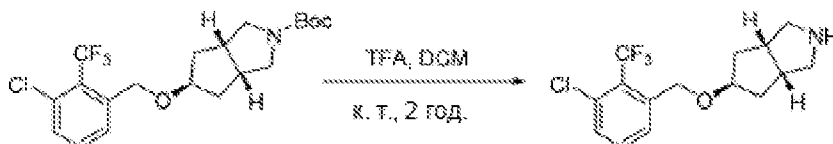
- В посудину завантажували 1-хлор-3-метил-2-(трифторметил)бензол (800 мг, 4,11 ммоль, 1,00 екв.), дибензоїлпероксид (264 мг, 1,03 ммоль, 0,250 екв.), 1-бром-2,5-піролідіндіон (956 мг, 5,37 ммоль, 1,30 екв.) і тетрахлорметан (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °С і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 400 мг (вихід 36 %) 1-(бромметил)-3-метил-2-(трифторметил)бензолу у вигляді жовтої оливи. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,60-7,38 (м, 3H), 4,67 (шир, 2H).

- Стадія 8: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату

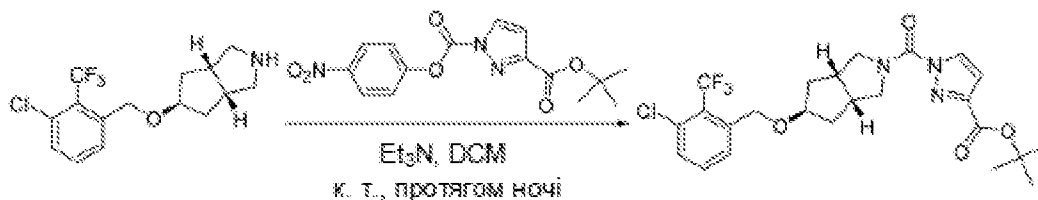
40



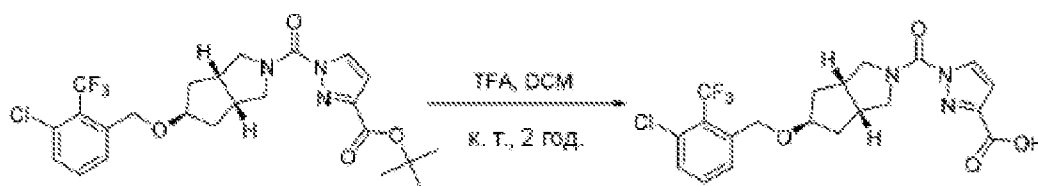
У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-гідроксі-октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоксилат (227 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.) і DMF (15 мл). Потім додавали гідрид натрію (60 % в оливі, 80,0 мг, 2,00 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі. Потім додавали 1-(бромметил)-3-метил-2-(трифторметил)бензол (228 мг, 0,830 ммоль, 0,800 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 15, стадія 7. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 85,0 мг (вихід 24 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 420 [M+H]⁺. Стадія 9: отримання (3aR, 5s, 6aS)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]піролу



У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (85,0 мг, 0,200 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Це приводило до утворення 65,0 мг (3aR, 5s, 6aS)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]піролу (кількісно) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 320 [M+H]⁺. Стадія 10: отримання трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



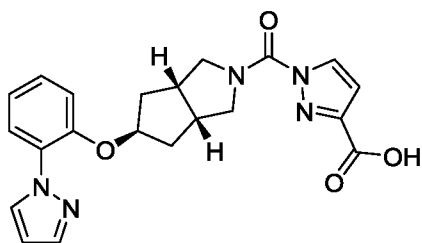
В посудину поміщали (3aR, 5s, 6aS)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол (65,0 мг, 0,200 ммоль, 1,00 екв.), триетиламін (124 мг, 1,23 ммоль, 6,00 екв.), 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (99,9 мг, 0,300 ммоль, 1,50 екв.) і DCM (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 50,0 мг (вихід 48 %) трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 514 [M+H]⁺. Стадія 11: отримання 1-(транс-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



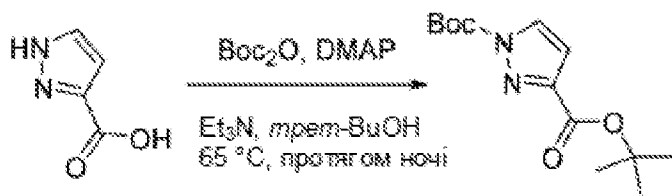
В посудину поміщали трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-хлор-2-(трифторметил)бензилокси)-октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (50,0 мг, 0,100 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 30,3 мг (вихід 68 %)

1-(транс-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,15 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 6,74 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,64 (д, J=2,0 Гц, 2H), 4,25-4,19 (м, 1H), 4,15-3,48 (м, 4H), 2,90 (шир, 2H), 2,15-2,05 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 458 [M+H]⁺.

Приклад 29: 1-(транс-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

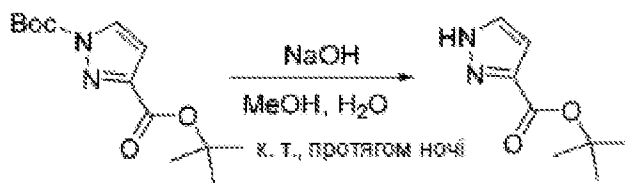


Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



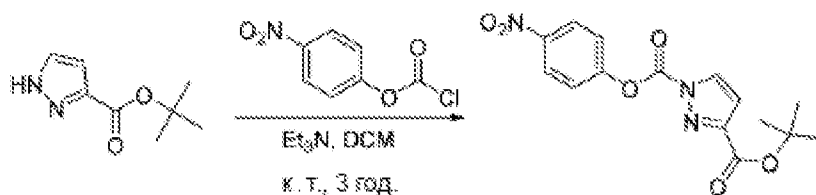
У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 екв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутанол (200 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 65 °C і гасили за допомогою води (200 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 20,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



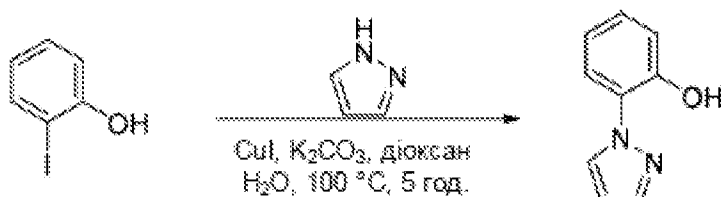
У колбу поміщали 1,3-ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (80 мл), гідроксид натрію (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 екв.) і воду (40 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (40 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 6,70 г трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



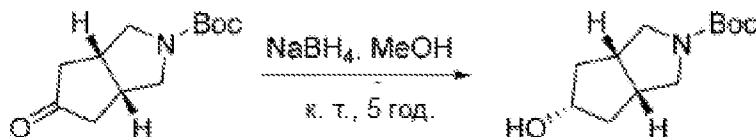
У колбу поміщали N-(1H-піразол-3-іл)метансульфонамід (1,68 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл) і триетиламін (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 екв.). Додавали 4-нітрофенілхлорформіат (2,42 г, 12,0 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 3,33 г 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія 4: отримання 2-(1H-піразол-1-іл)фенолу



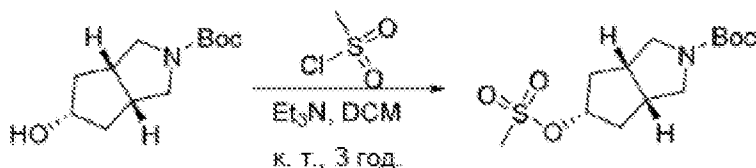
В посудину поміщали 2-йодфенол (2,00 г, 9,09 ммоль, 1,00 екв.), 1H-піразол (0,741 г, 10,9 ммоль, 1,20 екв.), карбонат калію (3,15 г, 22,8 ммоль, 2,50 екв.), йодид міді(I) (433 мг, 2,27 ммоль, 0,25 екв.), діоксан (8 мл) і воду (8 мл) в атмосфері N₂. Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при 100 °С і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 700 мг (вихід 48 %) 2-(1H-піразол-1-іл)фенолу у вигляді світло-жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 161 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



У колбу поміщали (3aR, 6aS)-трет-бутил-5-оксо-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл) і боргідрид натрію (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 15, стадія 4, з отриманням 3,01 г трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

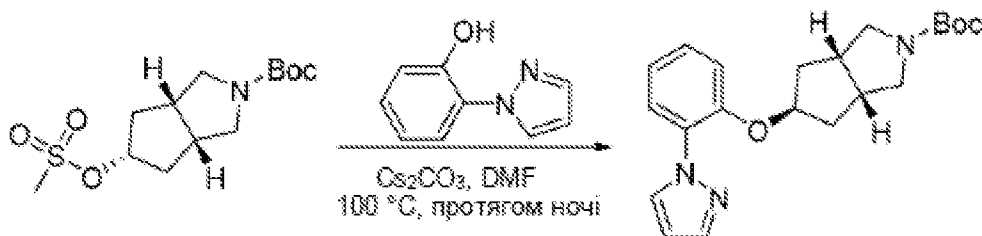
Стадія 6: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-((метилсульфоніл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (1,00 г, 4,40 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл) і триетиламін (1,34 г, 13,2 ммоль, 3,00 екв.).

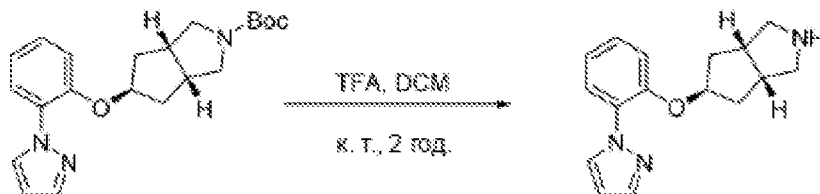
екв.). По краплях додавали метансульфонілхлорид (0,608 г, 5,28 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 1,34 г трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-((метилсульфоніл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 306 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



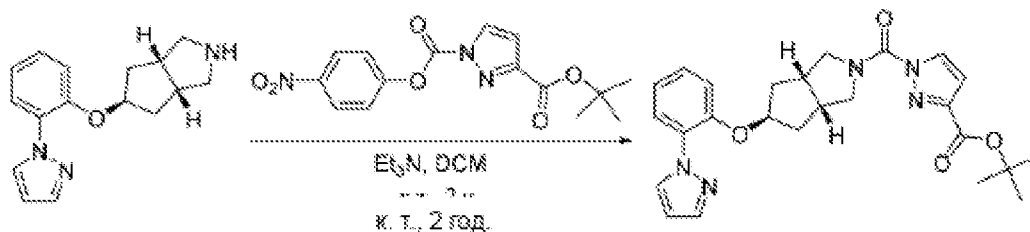
В посудину поміщали 2-(1H-піразол-1-іл)фенол (160 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), (3aR, 5r, 6aS)-трет-бутил-5-(метилсульфонілокси)-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (305 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), карбонат калію (652 мг, 2,00 ммоль, 2,00 екв.) і DMF (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 100 °С і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 13, стадія 4. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 313 мг (вихід 85 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді світло-жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 370 [M+H]⁺.

Стадія 8: отримання (3aR, 5s, 6aS)-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]піролу



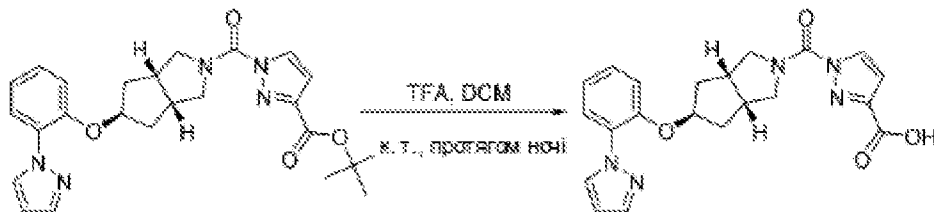
У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (313 мг, 0,850 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 228 мг (3aR, 5s, 6aS)-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]піролу (кількісно) у вигляді світло-жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 270 [M+H]⁺.

Стадія 9: отримання трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



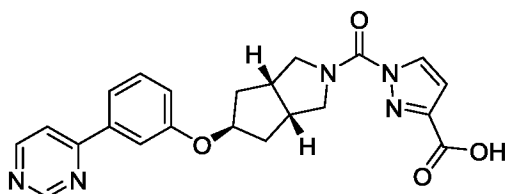
В посудину поміщали (3aR, 5s, 6aS)-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол (228 мг, 0,850 ммоль, 1,00 екв.), триетиламін (429 мг, 4,25 ммоль, 5,00 екв.), 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (426 мг, 1,28 ммоль, 1,50 екв.) і DCM (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш гасили за допомогою води (10 мл), екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 20 мл),

висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 295 мг (вихід 75 %) трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 464 [M+H]⁺. Стадія 10: отримання 1-(транс-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

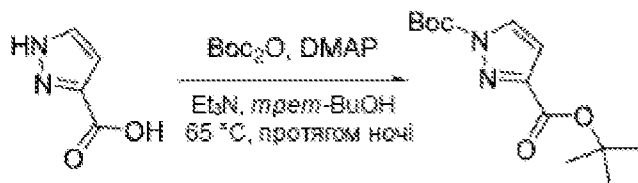


В посудину поміщали трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (166 мг, 0,360 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃ (10 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл). Органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 61,2 мг (вихід 42 %) 1-(транс-5-(2-(1H-піразол-1-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР: (300 МГц, MeOH-d₄) δ 8,25 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,41-7,33 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 6,79 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,50 (т, J=2,1 Гц, 1H), 5,13-5,08 (м, 1H), 4,35-3,41 (м, 4H), 2,82 (шир, 2H), 2,21-2,11 (м, 2H), 2,01-1,89 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 430 [M+Na]⁺.

Приклад 30: 1-(транс-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

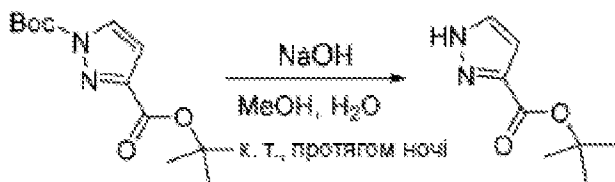


Стадія 1: отримання ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



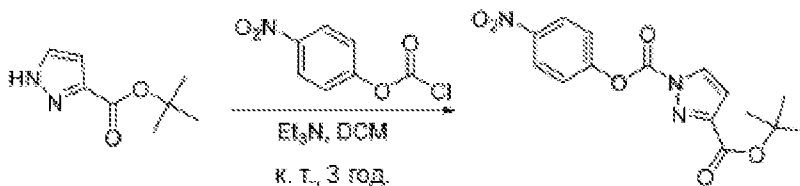
У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбонову кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 екв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 екв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 екв.), триетиламін (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 екв.) і трет-бутанол (200 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 65 °C і гасили за допомогою води (200 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1, з отриманням 20,0 г ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату



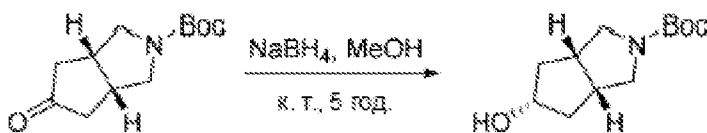
У колбу поміщали ди-трет-бутил-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (80 мл), гідроксид натрію (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 екв.) і воду (40 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (40 мл), як описано в прикладі 1, стадія 2, з отриманням 6,70 г трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



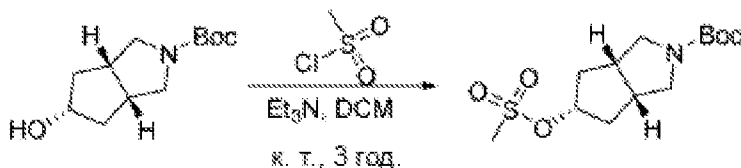
У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (1,68 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл) і триетиламін (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 екв.). Додавали 4-нітрофенілхлорформіат (2,42 г, 12,0 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 3,33 г 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія 4: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 6aS)-5-оксегексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл) і боргідрид натрію (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Одержану суміш розбавляли за допомогою води (40 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 15, стадія 4, з отриманням 3,01 г трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-((метилсульфоніл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату

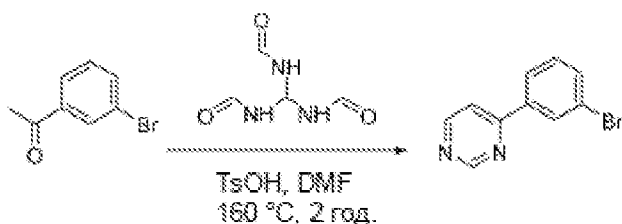


У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (1,00 г, 4,40 ммоль, 1,00 екв.), DCM (20 мл) і триетиламін (1,34 г, 13,2 ммоль, 3,00 екв.). По краплях додавали метансульфонілхлорид (0,608 г, 5,28 ммоль, 1,20 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрували

при зниженому тиску, як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 1,34 г трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-((метилсульфоніл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 306 [M+H]⁺.

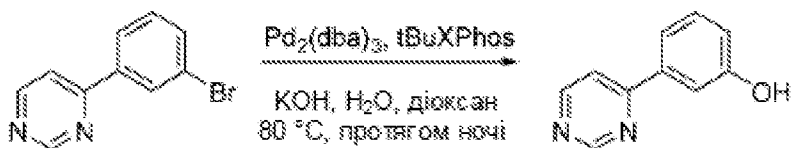
Стадія 6: отримання 4-(3-бромфеніл)піримідину

5



В посудину поміщали N-(диформамідометил)формамід (1,45 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), 1-(3-бромфеніл)етан-1-он (4,00 г, 20,10 ммоль, 2,00 екв.), 4-метилбензолсульфонову кислоту (172 мг, 1,00 ммоль, 0,05 екв.) і DMF (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при 160 °C і гасили за допомогою води (10 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 1,05 г (вихід 45 %) 4-(3-бромфеніл)піримідину у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 235 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання 3-(піримідин-4-іл)фенолу

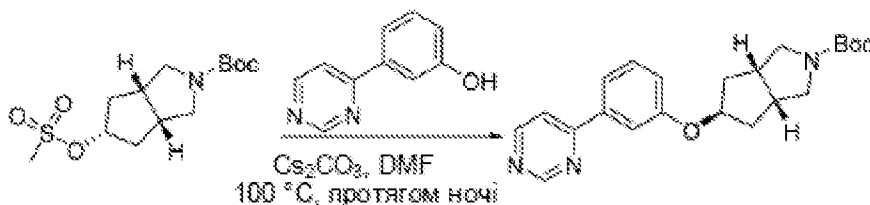


20

В посудину поміщали 4-(3-бромфеніл)піримідин (940 мг, 4,00 ммоль, 1,00 екв.), 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл (339 мг, 0,800 ммоль, 0,20 екв.), гідроксид калію (896 мг, 16,0 ммоль, 4,00 екв.), трис(добензиліденацетон)дипаладій (414 мг, 0,450 ммоль, 0,10 екв.), діоксан (10 мл) і воду (10 мл) в атмосфері N₂. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (10 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 460 мг (вихід 67 %) 3-(піримідин-4-іл)фенолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 173 [M+H]⁺.

30

Стадія 8: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату

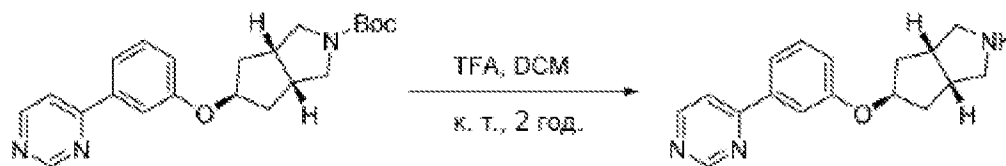


35

У колбу поміщали 3-(піримідин-4-іл)фенол (172 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-((метилсульфоніл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (305 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), карбонат цезію (978 мг, 3,00 ммоль, 3,00 екв.) і DMF (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 100 °C і гасили за допомогою води (40 мл), як описано в прикладі 13, стадія 4. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 263 мг (вихід 69 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді безбарвної оливи. LCMS

40

(ESI, маса/заряд): 382 [M+H]⁺. Стадія 9: отримання (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]піролу



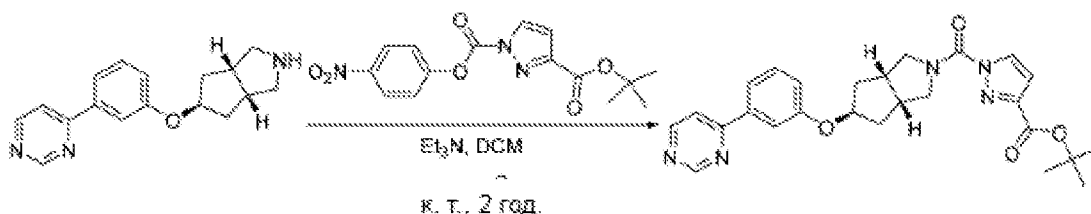
5

У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (263 мг, 0,690 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 267 мг (кількісно) (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]піролу у вигляді світло-жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 282 [M+H]⁺.

10

Стадія 10: отримання трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату

15

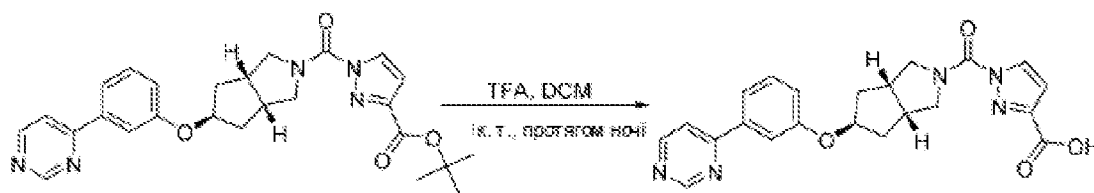


В посудину поміщали (3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол (267 мг, 0,950 ммоль, 1,00 екв.), триетиламін (576 мг, 5,70 ммоль, 6,00 екв.), 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (476 мг, 1,43 ммоль, 1,50 екв.) і DCM (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили за допомогою води (10 мл), екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 302 мг (вихід 67 %) трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 476 [M+H]⁺. Стадія 11: отримання 1-(транс-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

20

25

30



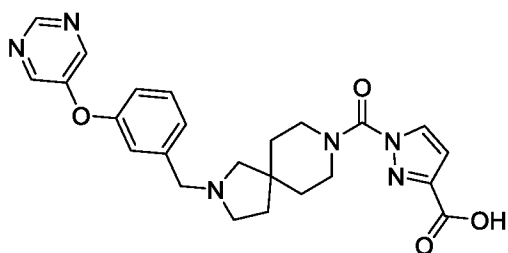
В посудину поміщали трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (238 мг, 0,500 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 131,3 мг (вихід 63 %) 1-(транс-5-(3-(піримідин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР: (400 МГц, MeOH-d₄) δ 9,16 (с, 1H), 8,78-8,72 (м, 1H), 8,18-8,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,01-7,91 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 6,78-6,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,12-5,08 (м, 1H), 4,28-3,61 (м, 4H), 2,98 (шир, 2H), 2,25-2,11 (м, 2H), 2,09-1,95 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 420 [M+H]⁺.

35

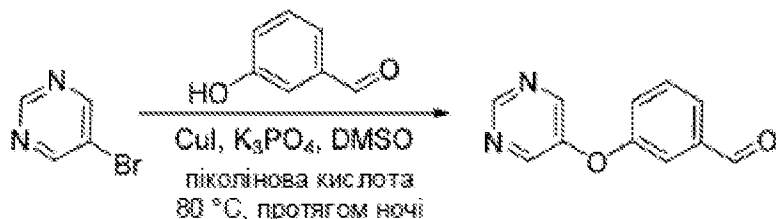
40

Приклад 31: 1-(2-(3-(піримідин-5-ілокси)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-

піразол-3-карбонова кислота

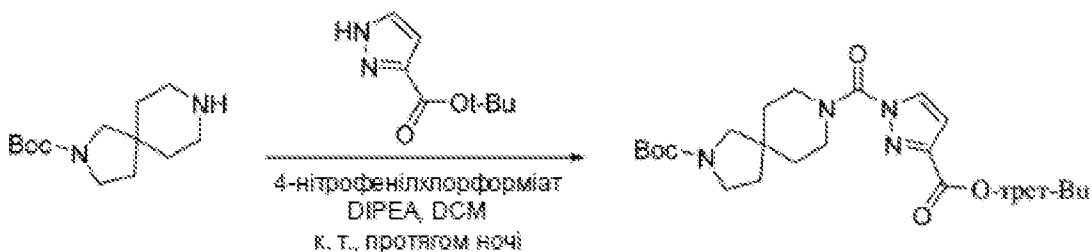


5 Стадія 1: отримання 3-(піримідин-5-ілокси)бензальдегіду



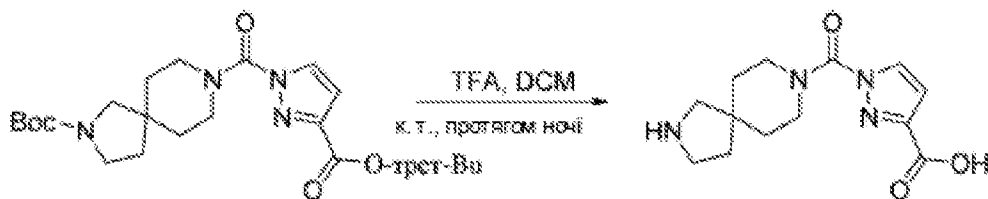
В посудину поміщали 5-бромпіримідин (500 мг, 3,14 ммоль, 1,00 екв.), йодид міді(І) (30,0 мг, 0,160 ммоль, 0,05 екв.), піколінову кислоту (38,9 мг, 0,320 ммоль, 0,10 екв.), 3-гідроксибензальдегід (463 мг, 3,79 ммоль, 1,20 екв.), трьохосновний фосфат калію (1,30 г, 6,13 ммоль, 2,00 екв.) і DMSO (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °С і гасили за допомогою води (20 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 130 мг (вихід 21 %) 3-(піримідин-5-ілокси)бензальдегіду у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 201 [M+H]⁺.

20 Стадія 2: отримання трет-бутил-8-(3-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-піразол-1-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилату



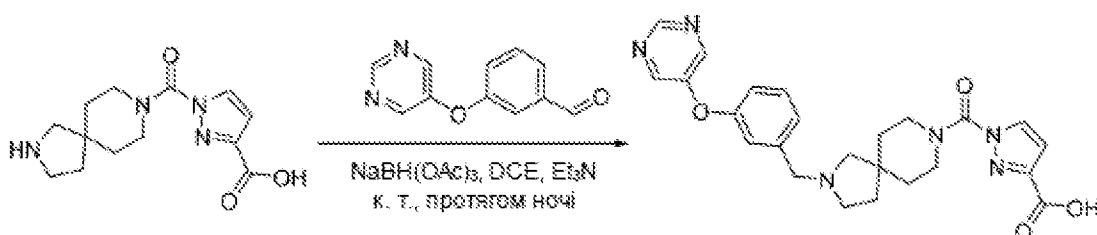
У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (3,15 г, 18,8 ммоль, 1,50 екв.), DCM (20 мл), 4-нітрофенілхлорформіат (3,80 г, 18,8 ммоль, 1,50 екв.) і DIPEA (4,83 г, 37,5 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали трет-бутил-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилат (3,00 г, 12,5 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 25 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 4,00 г (вихід 74 %) трет-бутил-8-(3-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-піразол-1-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилату у вигляді світло-жовтої твердої речовини. LCMS (ESI, маса/заряд): 435 [M+H]⁺.

35 Стадія 3: отримання 1-(2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



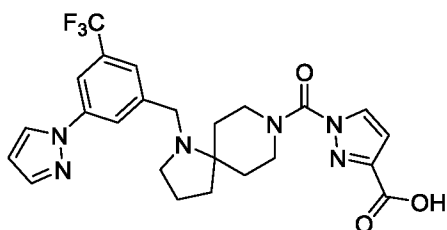
У колбу поміщали трет-бутил-8-(3-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-піразол-1-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоксилат (380 мг, 0,870 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (3 мл), як описано в прикладі 1, стадія 5. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 242 мг 1-(2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 279 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання 1-(2-(3-(піримідин-5-ілокси)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

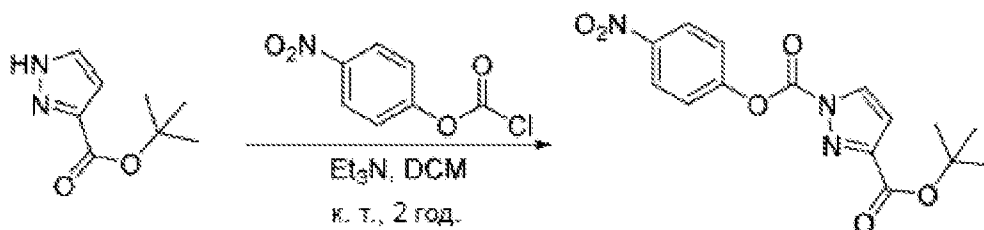


У колбу поміщали 3-(піримідин-5-ілокси)бензальдегід (130 мг, 0,650 ммоль, 1,00 екв.), 1-(2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонову кислоту (217 мг, 0,780 ммоль, 1,20 екв.), триетиламін (196 мг, 1,94 ммоль, 3,00 екв.) і DCE (10 мл). Суміш перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (413 мг, 1,95 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою насиченого розчину NaHCO₃ (20 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3, з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт (400 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 30,7 мг (вихід 10 %) 1-(2-(3-(піримідин-5-ілокси)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, MeOH-d₄) δ 8,90 (с, 1H), 8,54 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,03 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,39 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H), 6,72 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,83-3,65 (м, 4H), 3,33-3,28 (м, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,01 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,82-1,72 (м, 4H). LCMS (ESI, маса/заряд): 463 [M+H]⁺.

Приклад 32: 1-(1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

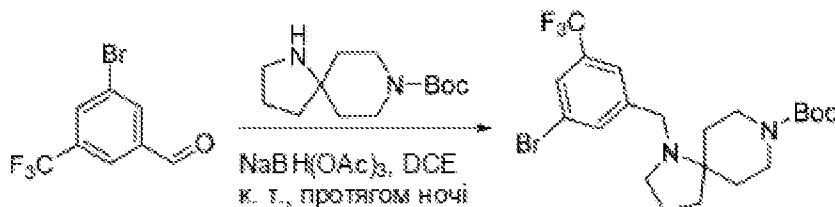


Стадія 1: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



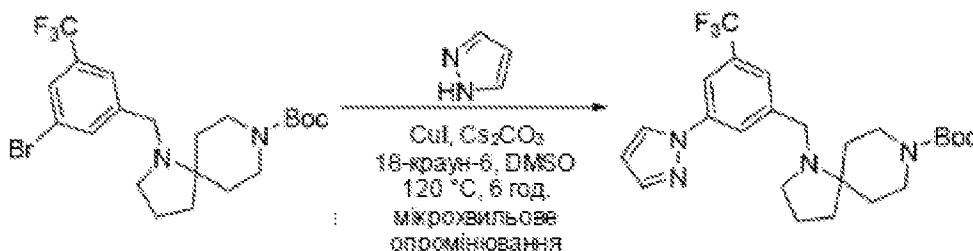
У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (70,0 мг, 0,420 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл), триетиламін (126 мг, 1,25 ммоль, 3,00 екв.). Додавали 4-нітрофенілхлорформат (92,1 мг, 0,460 ммоль, 1,10 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 4, стадія 3, з отриманням 137 мг 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 334 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату



У колбу поміщали 3-бром-5-(трифторметил)бензальдегід (0,504 г, 1,99 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,576 г, 2,40 ммоль, 1,20 екв.) і DCE (20 мл). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксидборгідрид натрію (1,27 г, 5,99 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,790 г (вихід 83 %) трет-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 477 [M+H]⁺.

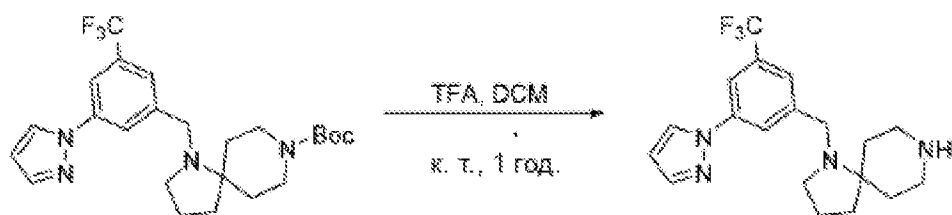
Стадія 3: отримання трет-бутил-1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату



В пробірку для мікрохвильової обробки завантажували трет-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,600 г, 1,26 ммоль, 1,00 екв.), 1H-піразол (0,128 г, 1,88 ммоль, 1,50 екв.), йодид міді(I) (0,0479 г, 0,250 ммоль, 0,20 екв.), карбонат цезію (1,23 г, 3,78 ммоль, 3,00 екв.), 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (0,0333 г, 0,130 ммоль, 0,10 екв.) і диметилсульфоксид (10 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом 6 годин при 120 °С при мікрохвильовому опромінюванні і гасили за допомогою води (20 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (1 × 50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,100 г (вихід 17 %) трет-бутил-1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 465 [M+H]⁺.

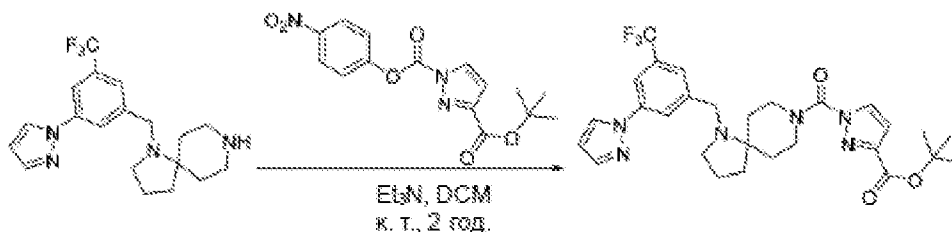
Стадія 4: отримання 1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-

діазаспіро[4.5]декану



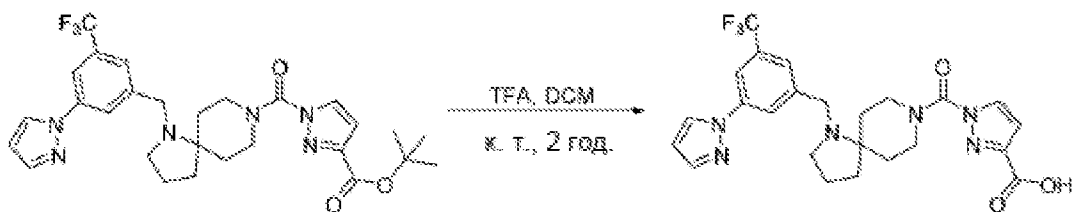
5 У колбу поміщали трет-бутил-1-[[3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)феніл]метил]-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат (100 мг, 0,220 ммоль, 1,00 екв.), DCM (15 мл) і TFA (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 78,4 мг 1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декану (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 365 [M+H]⁺.

10 Стадія 5: отримання трет-бутил-1-(1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



15 У колбу поміщали 1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан (78,4 мг, 0,220 ммоль, 1,00 екв.), 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (108 мг, 0,320 ммоль, 1,50 екв.), триетиламін (65,3 мг, 0,650 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (15 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 96,0 мг (вихід 80 %) трет-бутил-1-(1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 559 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання 1-(1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти

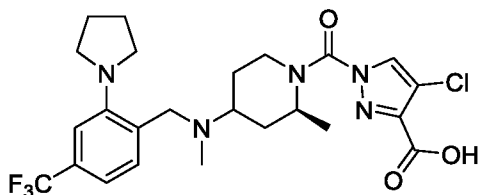


У колбу поміщали трет-бутил-1-(1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (96,0 мг, 0,170 ммоль, 1,00 екв.), DCM (7 мл) і TFA (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в DCM (15 мл). Значення pH розчину доводили до 8 за допомогою насиченого розчину NaHCO₃. Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 15 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (230 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 46,1 мг (вихід 53 %) 1-(1-(3-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400МГц, MeOH-d₄) δ 8,41 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,13-8,11 (м, 2H), 7,79-7,74 (м, 2H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,63 (шир, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,33-3,20 (м, 2H), 3,10-3,08 (м, 2H),

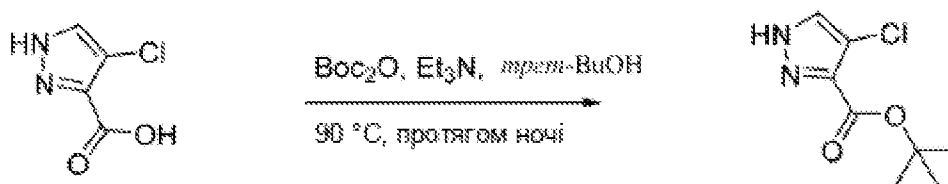
2,24-2,15 (м, 4H), 2,04-1,99 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 503 [M+H]⁺.

Приклад 33: 4-хлор-1-((2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

5



Стадія 1: отримання трет-бутил-4-хлор-1H-піразол-3-карбоксилату

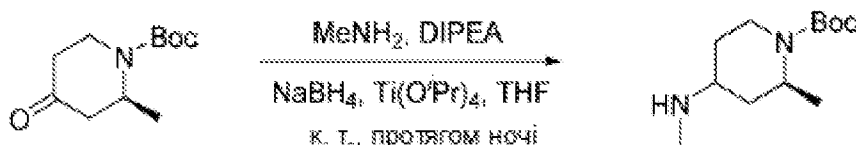


10

У колбу поміщали 4-хлор-1H-піразол-3-карбонову кислоту (1,60 г, 10,9 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутанол (100 мл), ди-трет-бутил-дикарбонат (9,50 г, 43,6 ммоль, 4,00 екв.), триетиламін (3,30 г, 32,7 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 90 °C і гасили за допомогою води (100 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 800 мг (вихід 36 %) трет-бутил-4-хлор-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 405 [2M+H]⁺.

15

Стадія 2: отримання трет-бутил-(2S)-2-метил-4-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилату



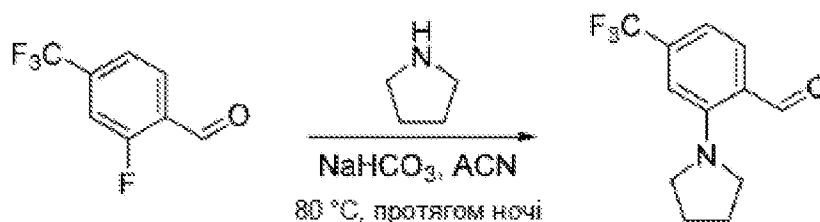
20

У колбу поміщали трет-бутил-(2S)-2-метил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,41 ммоль, 1,00 екв.), метиламін (5,00 мл, 2,82 ммоль, 2,00 екв., 2 М в THF), DIPEA (545 мг, 4,23 ммоль, 3,00 екв.) і тетраізопропоксид титану (4 мл). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали тетрагідроборат натрію (54,0 мг, 1,41 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл). Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (3 × 30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 250 мг (вихід 78 %) трет-бутил-(2S)-2-метил-4-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 229 [M+H]⁺.

25

30

Стадія 3: отримання 2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензальдегіду

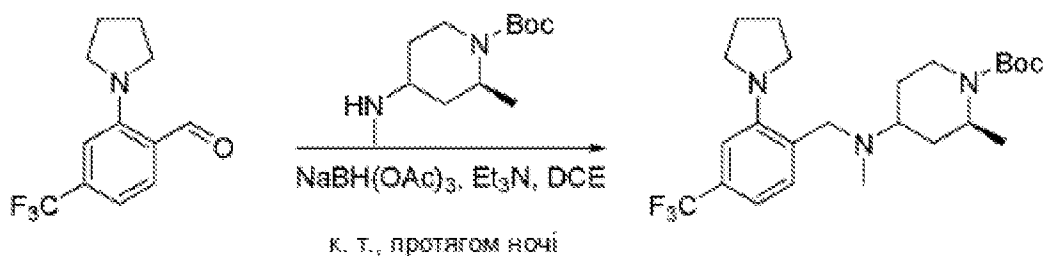


35

У колбу поміщали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегід (4,00 г, 20,8 ммоль, 1,00 екв.), ACN

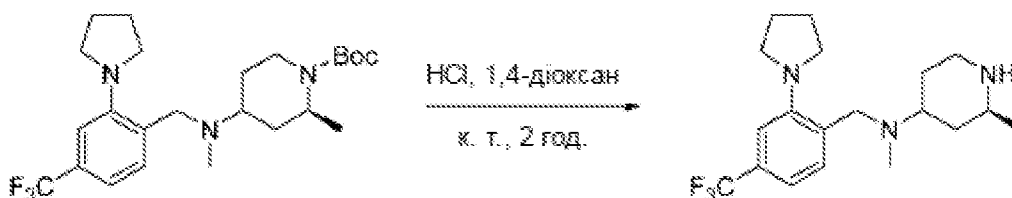
(15 мл), піролідін (2,21 г, 31,0 ммоль, 1,50 екв.) і бікарбонат натрію (4,37 г, 52,0 ммоль, 2,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (30 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (3 × 30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 2,20 г (вихід 43 %) 2-(піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)бензальдегіду у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 244 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання трет-бутил-(2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату



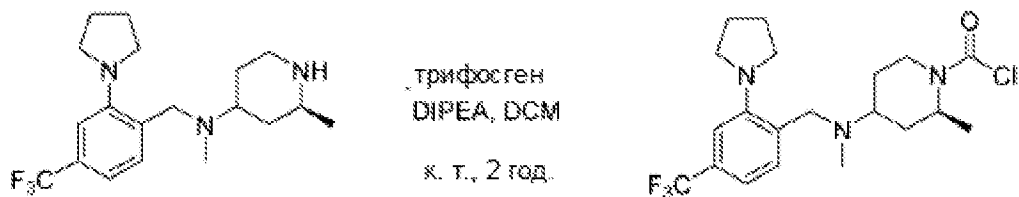
У колбу поміщали 2-(піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)бензальдегід (200 мг, 0,820 ммоль, 1,00 екв.), DCE (10 мл), трет-бутил-(2S)-2-метил-4-(метиламіно)піперидин-1-карбоксилат (225 мг, 0,990 ммоль, 1,20 екв.), триетиламін (249 мг, 2,46 ммоль, 3,00 екв.). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (523 мг, 2,46 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 300 мг (вихід 80 %) трет-бутил-(2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 456 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання (2S)-N, 2-диметил-N-(2-(піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперидин-4-аміну



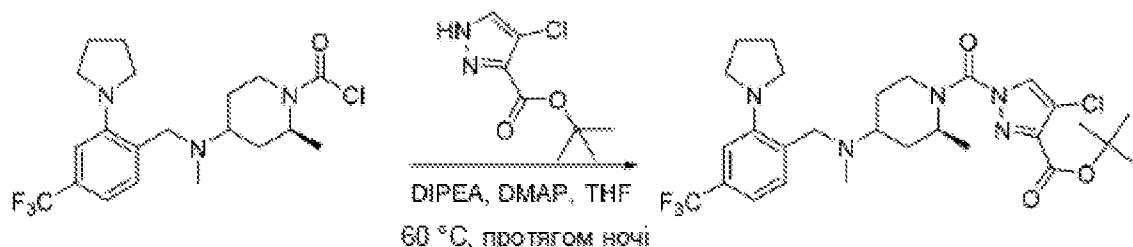
У колбу поміщали трет-бутил-(2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,660 ммоль, 1,00 екв.), 1,4-діоксан (8 мл) і концентровану хлористоводневу кислоту (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в 1 М розчині NaOH (30 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 2, стадія 4, з отриманням 200 мг (вихід 85 %) (2S)-N, 2-диметил-N-(2-(піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперидин-4-аміну у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 356 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання (2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідін-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбонілхлориду



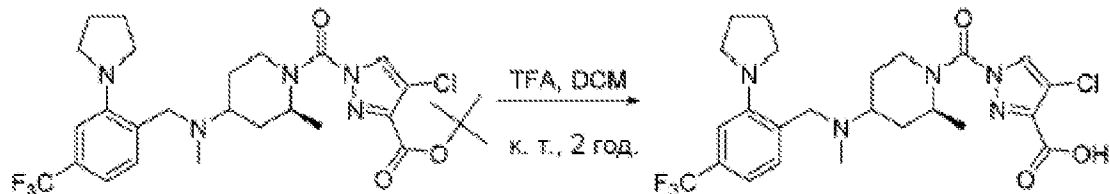
У колбу поміщали (2S)-N, 2-диметил-N-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперидин-4-амін (200 мг, 0,560 ммоль, 1,00 екв.), DCM (5 мл) і трифосген (84,0 мг, 0,280 ммоль, 0,50 екв.). Додавали DIPEA (218 мг, 1,68 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням 234 мг (2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбонілхлориду (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 418 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання трет-бутил-4-хлор-1-((2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали (2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбонілхлорид (150 мг, 0,360 ммоль, 1,00 екв.), THF (5 мл), трет-бутил-4-хлор-1H-піразол-3-карбоксилат (87,0 мг, 0,430 ммоль, 1,20 екв.), DMAP (9,00 мг, 0,0700 ммоль, 0,20 екв.), DIPEA (201 мг, 1,08 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °С і гасили за допомогою води (10 мл), екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 4. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 100 мг (вихід 48 %) трет-бутил-4-хлор-1-((2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 584 [M+H]⁺.

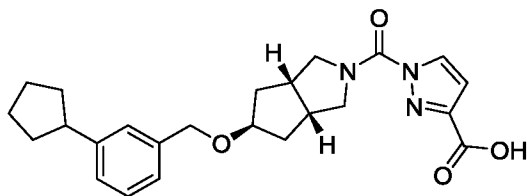
Стадія 8: отримання 4-хлор-1-((2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



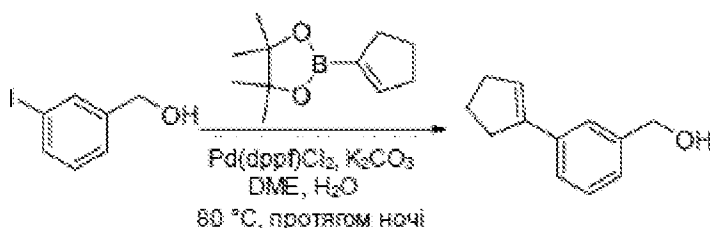
У колбу поміщали 4-хлор-1-((2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (100 мг, 0,170 ммоль, 1,00 екв.), DCM (3 мл) і TFA (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в DCM (20 мл). Значення pH розчину доводили до 8 за допомогою насиченого розчину NaHCO₃. Суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (150 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC

з отриманням 8,70 мг (вихід 10 %) 4-хлор-1-((2S)-2-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4) δ 8,21 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,40 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,11 (шир, 1H), 4,58-4,43 (м, 3H), 4,27-3,41 (м, 2H), 3,36-3,19 (м, 4H), 2,73-2,71 (м, 3H), 2,20-1,89 (м, 8H), 1,45-1,35 (м, 3H). LCMS (ESI, маса/заряд): 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 34: 1-(транс-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота

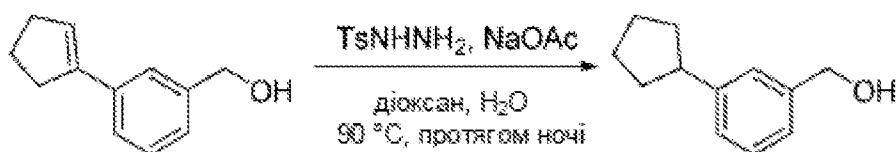


Стадія 1: отримання (3-(циклопент-1-ен-1-іл)феніл)-метанолу



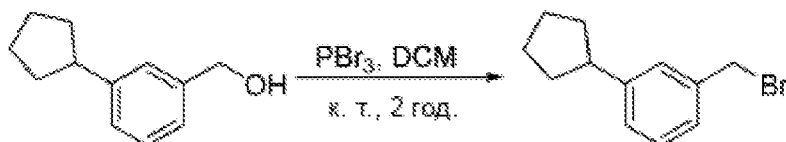
В посудину поміщали 2-(циклопент-1-ен-1-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (747 мг, 3,85 ммоль, 1,50 екв.), (3-йодфеніл)MeOH (600 мг, 2,56 ммоль, 1,00 екв.), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладійдихлорид (365 мг, 0,500 ммоль, 0,20 екв.), карбонат калію (704 мг, 5,09 ммоль, 2,00 екв.), диметилловий етер етиленгліколю (16 мл) і воду (4 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 23, стадія 6. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 350 мг (вихід 78 %) (3-(циклопент-1-ен-1-іл)феніл)MeOH у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 175 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 2: отримання (3-циклопентилфеніл)метанолу



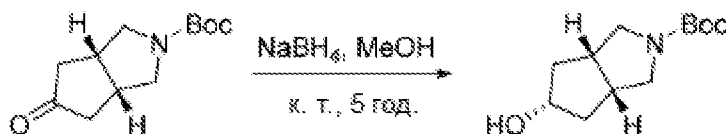
В посудину поміщали (3-(циклопент-1-ен-1-іл)феніл)метанол (0,525 г, 3,01 ммоль, 1,00 екв.), 4-метилбензолсульфогідразид (1,12 г, 6,02 ммоль, 2,00 екв.), безводний ацетат натрію (0,738 г, 9,00 ммоль, 3,00 екв.), діоксан (8 мл) і воду (2 мл) в атмосфері N_2 . Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 90 °C і гасили за допомогою води (20 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,130 г (вихід 24 %) (3-циклопентилфеніл)метанолу у вигляді жовтої оливи.

Стадія 3: отримання 1-(бромметил)-3-циклопентилбензолу



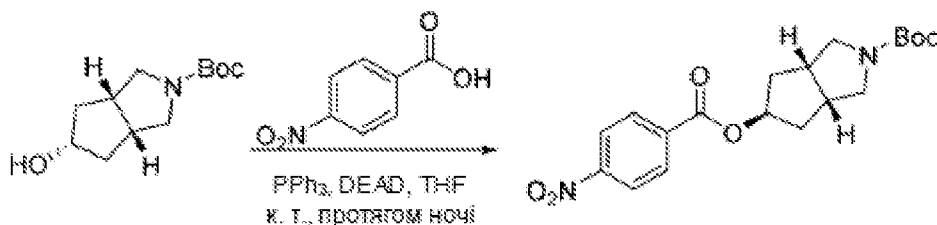
В посудину поміщали (3-циклопентилфеніл)-метанол (0,130 г, 0,740 ммоль, 1,00 екв.) і DCM (15 мл). Потім по краплях додавали трибромфосфін (1,00 г, 3,69 ммоль, 5,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 27, стадія 7. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,095 г (вихід 54 %) 1-(бромметил)-3-циклопентилбензолу у вигляді жовтої оливи.

Стадія 4: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



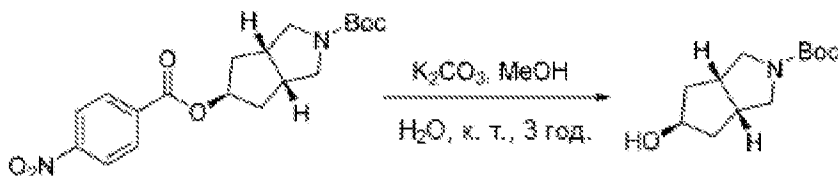
У колбу поміщали (3aR, 6aS)-трет-бутил-5-оксо-гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (20 мл) і боргідрид натрію (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Одержану суміш розбавляли за допомогою води (40 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 15, стадія 4, з отриманням 3,01 г трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



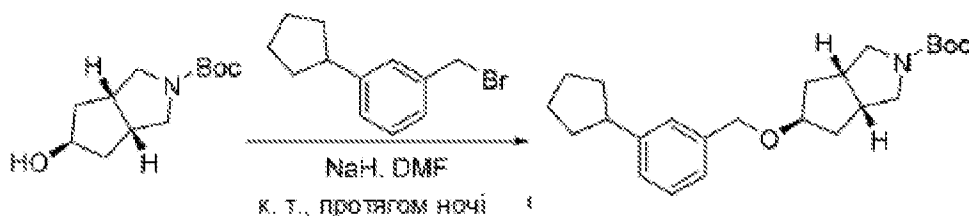
У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (2,27 г, 9,99 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітробензойну кислоту (6,68 г, 40,0 ммоль, 4,00 екв.), трифенілфосфін (10,5 г, 40,0 ммоль, 4,00 екв.) і THF (30 мл). По краплях додавали діетилазодикарбоксилат (6,96 г, 40,0 ммоль, 4,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту і гасили за допомогою води (50 мл), як описано в прикладі 15, стадія 5. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 2,36 г (вихід 62 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 377 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



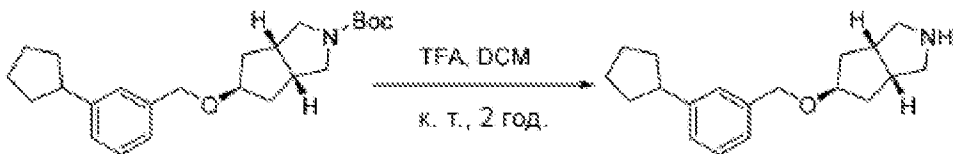
У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (2,36 г, 6,27 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (30 мл), карбонат калію (2,60 г, 18,8 ммоль, 3,00 екв.) і воду (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш потім розбавляли за допомогою води (30 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (3 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 3, стадія 3, з отриманням 1,31 г трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (неочищеного) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадія 7: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-циклопентилбензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



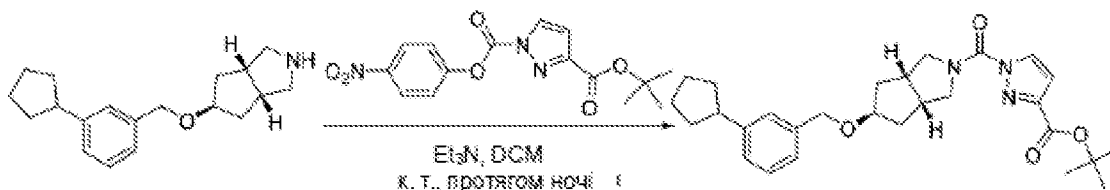
У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (135 мг, 0,590 ммоль, 1,50 екв.) і DMF (15 мл). Потім додавали гідрид натрію (60 % в оливі, 32,0 мг, 0,800 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 0,5 години при кімнатній температурі з наступним додаванням 1-(бромметил)-3-циклопентилбензолу (95 мг, 0,400 ммоль, 1,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 15, стадія 7. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 135 мг (вихід 88 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-циклопентилбензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 386 [M+H]⁺.

Стадія 8: отримання (3aR, 5s, 6aS)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагідроциклопента[с]піролу



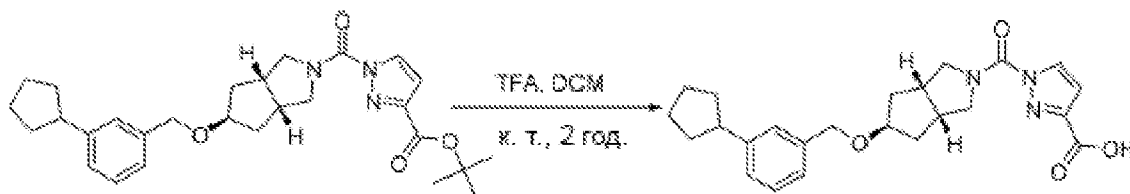
У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-циклопентилбензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (135 мг, 0,350 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 100 мг (3aR, 5s, 6aS)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагідроциклопента[с]піролу (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 286 [M+H]⁺.

Стадія 9: отримання трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



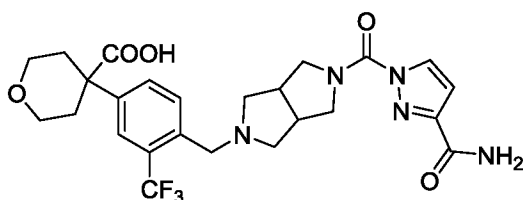
В посудину поміщали (3aR, 5s, 6aS)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол (100 мг, 0,350 ммоль, 1,00 екв.), триетиламін (212 мг, 2,10 ммоль, 6,00 екв.), 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1Н-піразол-1,3-дикарбоксилат (175 мг, 0,525 ммоль, 1,50 екв.) і DCM (15 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили за допомогою води (10 мл), екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (2 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 144 мг (вихід 86 %) трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 480 [M+H]

Стадія 10: отримання 1-(транс-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

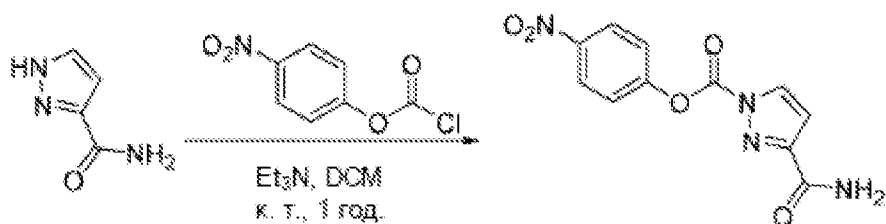


В посудину поміщали трет-бутил-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксилат (144 мг, 0,300 ммоль, 1,00 екв.), TFA (2 мл) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в насиченому розчині NaHCO₃ (10 мл) і екстрагували за допомогою DCM (3 × 20 мл). Органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (10 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 47,6 мг (вихід 37 %) 1-(транс-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР: (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,16 (с, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,75 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,25-4,15 (м, 1H), 4,11-3,48 (м, 4H), 3,01-2,91 (м, 1H), 2,88 (шир, 2H), 2,15-1,98 (м, 4H), 1,85-1,51 (м, 8H). LCMS (ESI, маса/заряд): 424 [M+H]⁺.

Приклад 35: 4-(4-((5-(3-карбамоїл-1Н-піразол-1-карбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-карбонова кислота

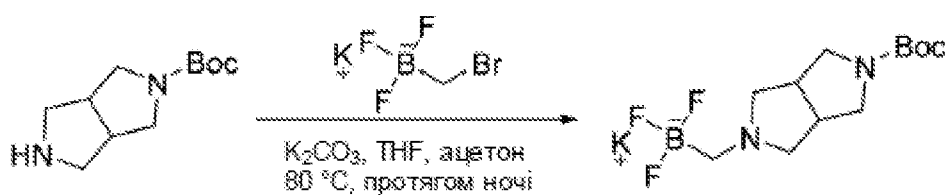


Стадія 1: отримання 4-нітрофеніл-3-карбамоїл-1Н-піразол-1-карбоксилату



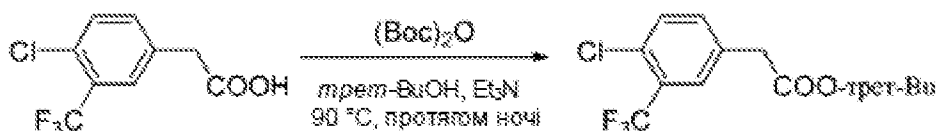
У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбоксамід (64,0 мг, 0,580 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофенілхлорформіат (129 мг, 0,640 ммоль, 1,10 екв.), триетиламін (176 мг, 1,74 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 160 мг (неочищеного) 4-нітрофеніл-3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 277 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання ((5-(трет-бутоксикарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)трифторборату калію



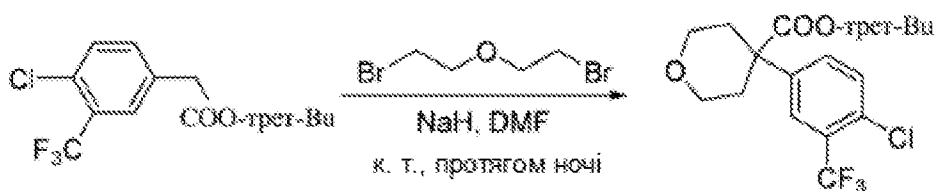
У колбу поміщали трет-бутил-октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоксилат (1,20 г, 5,65 ммоль, 1,00 екв.), (бромметил)трифторборгідрид калію (1,13 г, 5,63 ммоль, 1,00 екв.) і THF (15 мл) в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом ночі при 80 °C і концентрували при зниженому тиску. Додавали карбонат калію (0,781 г, 5,65 ммоль, 1,00 екв.) і ацетон (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, розчиняли в ацетоні (2 × 200 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням 1,40 г (вихід 75 %) ((5-(трет-бутоксикарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)трифторборату калію у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 293 [M-K]⁻.

Стадія 3: отримання трет-бутил-2-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)ацетату



У колбу поміщали 2-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)оцтову кислоту (1,00 г, 4,19 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутанол (25 мл), триетиламін (1,27 г, 12,6 ммоль, 3,00 екв.) і ди-трет-бутидикарбонат (4,58 г, 20,9 ммоль, 5,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 90 °C і потім гасили за допомогою води (25 мл), як описано в прикладі 1, стадія 1. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,810 г (вихід 66 %) трет-бутил-2-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)ацетату у вигляді жовтої оливи. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,60 (с, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,45 (с, 9H).

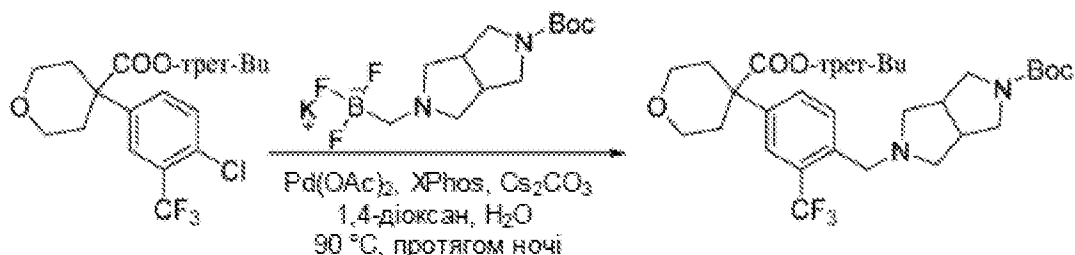
Стадія 4: отримання трет-бутил-4-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилату



У колбу поміщали трет-бутил-2-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)ацетат (500 мг, 1,70 ммоль, 1,00 екв.) і DMF (10 мл). Додавали гідрид натрію (340 мг, 8,50 ммоль, 5,00 екв., 60 % в

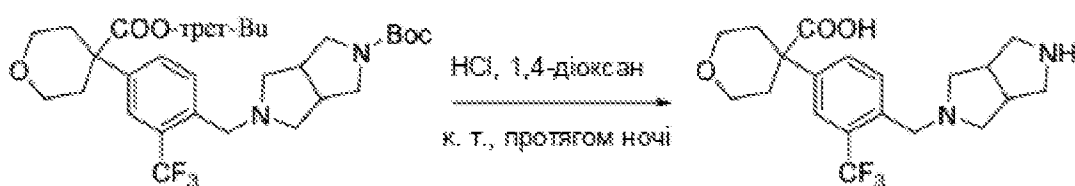
мінеральній оліві) при 0 °С. Додавали 1-бром-2-(2-брометокси)етан (782 мг, 3,37 ммоль, 2,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою води (10 мл). Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 15 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (1 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 190 мг (вихід 31 %) трет-бутил-4-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилату у вигляді жовтої оліві. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,69 (с, 1H), 7,48 (шир, 2H), 3,97-3,93 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 2,48-2,44 (м, 2H), 1,92-1,85 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Стадія 5: отримання трет-бутил-5-(4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату

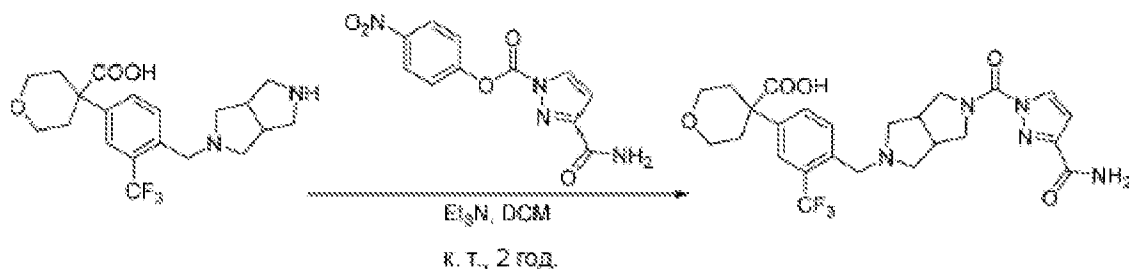


У колбу поміщали трет-бутил-4-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилат (364 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), ((5-(трет-бутоксикарбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)трифторборат калію (398 мг, 1,20 ммоль, 1,20 екв.), ацетат паладію (22,4 мг, 0,100 ммоль, 0,10 екв.), 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (95,0 мг, 0,200 ммоль, 0,20 екв.), карбонат цезію (978 мг, 3,00 ммоль, 3,00 екв.), 1,4-діоксан (10 мл) і воду (2 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 90 °С і потім гасили за допомогою води (10 мл). Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 15 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (1 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 250 мг (вихід 45 %) трет-бутил-5-(4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді жовтої оліві. LCMS (ESI, маса/заряд): 555 [M+H]⁺.

Стадія 6: отримання 4-(4-((гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти

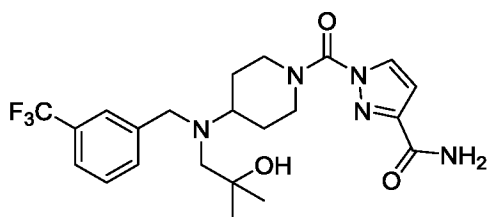


У колбу поміщали трет-бутил-5-(4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-(трифторметил)бензил)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-карбоксилат (250 мг, 0,450 ммоль, 1,00 екв.), концентровану хлористоводневу кислоту (4 мл) і 1,4-діоксан (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 2, стадія 4, з отриманням 180 мг 4-(4-((гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти (кількісно) у вигляді жовтої оліві. LCMS (ESI, маса/заряд): 399 [M+H]⁺. Стадія 7: отримання 4-(4-((3-карбамоіл-1H-піразол-1-карбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти

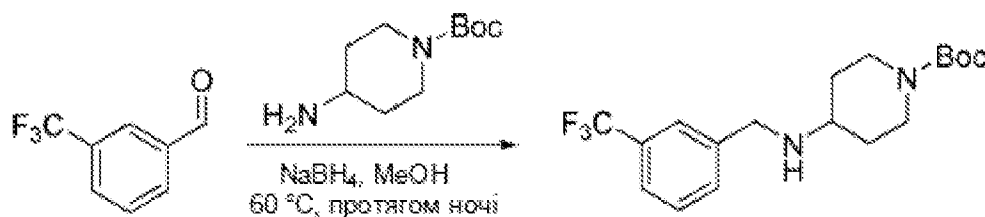


У колбу поміщали 4-(4-((гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-карбонову кислоту (180 мг, 0,450 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофеніл-3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоксилат (138 мг, 0,500 ммоль, 1,10 екв.), триетиламін (137 мг, 1,35 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою води (10 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Неочищений продукт (300 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 126,1 мг (вихід 52 %) 4-(4-((5-(3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоніл)гексагідропіроло[3,4-с]пірол-2(1H)-іл)метил)-3-(трифторметил)феніл)тетрагідро-2H-піран-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300МГц, Метанол-d₄) δ 8,30 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,67-7,65 (м, 1H), 6,88 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,23-3,83 (м, 8H), 3,65-3,56 (м, 2H), 2,98 (шир, 2H), 2,74-2,67 (м, 4H), 2,55-2,51 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H). LCMS (ESI, маса/заряд): 536 [M+H]⁺.

Приклад 36: 1-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід

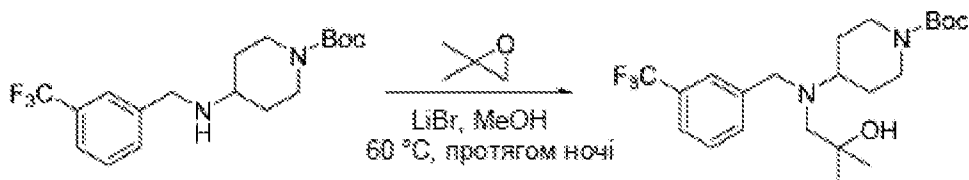


Стадія 1: отримання трет-бутил-4-((3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату



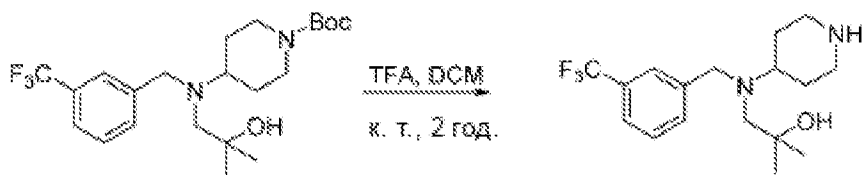
У колбу поміщали 3-(трифторметил)бензальдегід (522 мг, 3,00 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (1,20 г, 6,00 ммоль, 2,00 екв.) і MeOH (15 мл). Суміш перемішували протягом 4 годин при 60 °C. Додавали боргідрид натрію (456 мг, 12,0 ммоль, 4,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °C і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 15, стадія 4. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,800 г (вихід 74 %) трет-бутил-4-((3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 359 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання трет-бутил-4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату



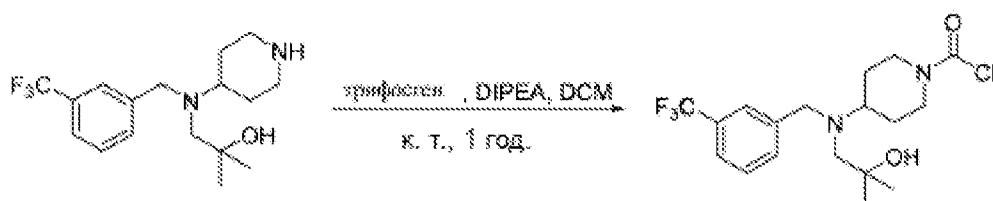
У колбу поміщали трет-бутил-4-((3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилат (358 мг, 1,00 ммоль, 1,00 екв.), 2,2-диметилоксиран (360 мг, 5,00 ммоль, 5,00 екв.), MeOH (10 мл) і бромід літію (258 мг, 3,00 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °C і гасили за допомогою води (20 мл). Одержану суміш екстрагували за допомогою DCM (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 230 мг (вихід 53 %) трет-бутил-4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 431 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання 2-метил-1-(піперидин-4-іл(3-(трифторметил)бензил)аміно)пропан-2-олу



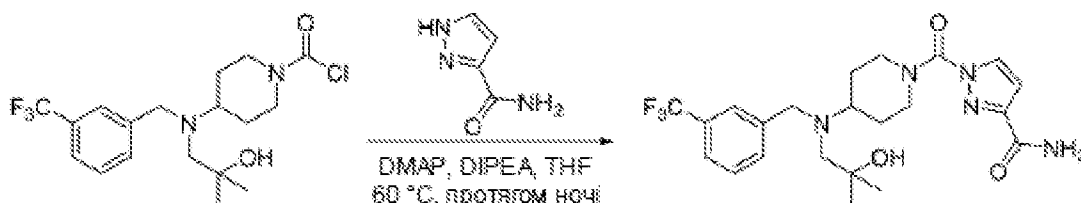
У колбу поміщали трет-бутил-4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоксилат (215 мг, 0,500 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 165 мг 2-метил-1-(піперидин-4-іл(3-(трифторметил)бензил)аміно)пропан-2-олу (кількісно) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 331 [M+H]⁺.

Стадія 4: отримання 4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбонілхлориду



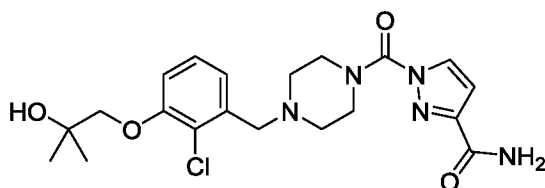
У колбу поміщали трифосген (104 мг, 0,350 ммоль, 0,70 екв.) і DCM (10 мл). Додавали 2-метил-1-(піперидин-4-іл(3-(трифторметил)бензил)аміно)пропан-2-ол (165 мг, 0,500 ммоль, 1,00 екв.) і DIPEA (258 мг, 2,00 ммоль, 4,00 екв.) при 0 °C. Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 1, стадія 3, з отриманням 196 мг 4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбонілхлориду (неочищеного) у вигляді коричневої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 393 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання 1-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду

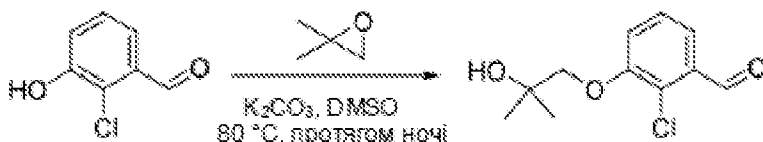


У колбу поміщали 4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбонілхлорид (196 мг, 0,500 ммоль, 1,00 екв.), 1H-піразол-3-карбоксамід (66,6 мг, 0,600 ммоль, 1,20 екв.), THF (10 мл), DIPEA (258 мг, 2,00 ммоль, 4,00 екв.) і DMAP (6,1 мг, 0,0500 ммоль, 0,10 екв.) в атмосфері азоту. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 60 °C і потім гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 1, стадія 4. Неочищений продукт (280 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 106,9 мг (вихід 46 %) 1-(4-((2-гідрокси-2-метилпропіл)(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, Метанол-d₄) δ 8,16 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 6,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,49-4,46 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,00-2,86 (м, 3H), 2,56 (с, 2H), 1,97-1,94 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,17 (с, 6H). LCMS (ESI, маса/заряд): 468 [M+H]⁺.

Приклад 37: 1-(4-(2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід

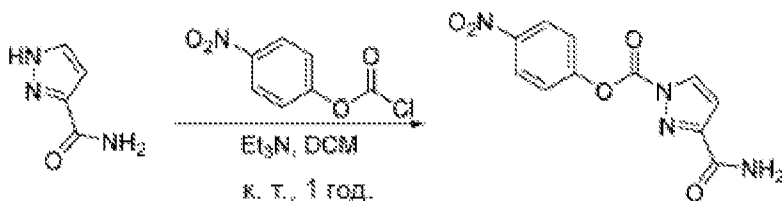


Стадія 1: отримання 2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензальдегіду



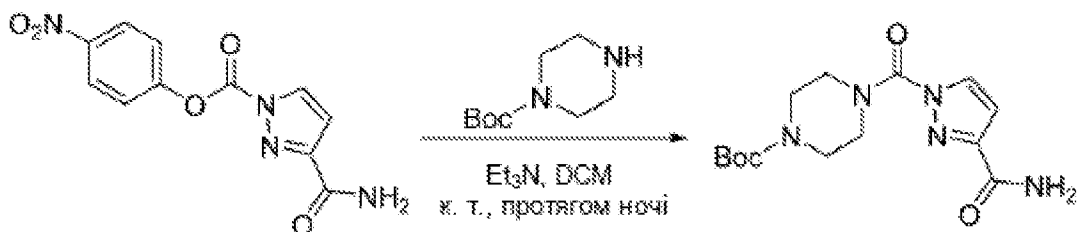
У колбу поміщали 2-хлор-3-гідроксибензальдегід (0,624 г, 4,00 ммоль, 1,00 екв.), 2,2-диметилоксиран (0,576 г, 8,00 ммоль, 2,00 екв.), DMSO (10 мл) і карбонат калію (1,66 г, 12,0 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (30 мл). Одержану суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 40 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (30 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували з отриманням 550 мг (вихід 60 %) 2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензальдегіду у вигляді безбарвної оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 229 [M+H]⁺.

Стадія 2: отримання 4-нітрофеніл-3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоксилату

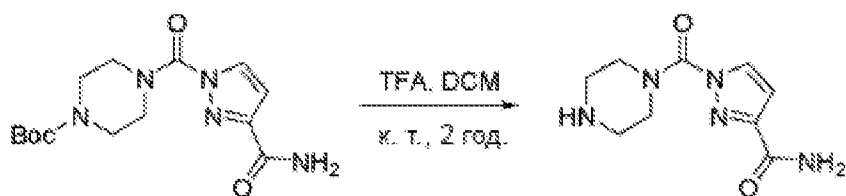


У колбу поміщали 1H-піразол-3-карбоксамід (0,555 г, 5,00 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофенілхлорформіат (1,21 г, 6,00 ммоль, 1,20 екв.), DCM (20 мл) і триетиламін (1,51 г, 15,0 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 1,38 г 4-нітрофеніл-3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 277 [M+H]⁺.

Стадія 3: отримання трет-бутил-4-(3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоніл)піперазин-1-карбоксилату

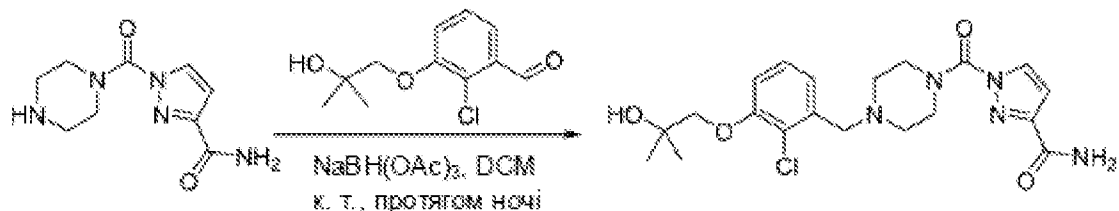


У колбу поміщали 4-нітрофеніл-3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоксилат (1,38 г, 5,00 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-піперазин-1-карбоксилат (0,930 г, 5,00 ммоль, 1,00 екв.), DCM (15 мл) і триетиламін (1,51 г, 15,0 ммоль, 3,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 0,500 г (вихід 31 %) трет-бутил-4-(3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоніл)піперазин-1-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 324 [M+H]⁺. Стадія 4: отримання 1-(піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду



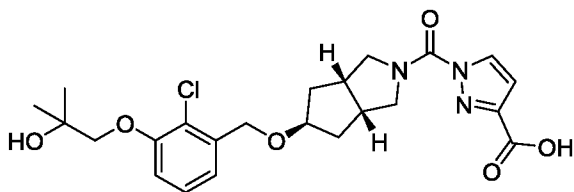
У колбу поміщали трет-бутил-4-(3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоніл)піперазин-1-карбоксилат (150 мг, 0,460 ммоль, 1,00 екв.), DCM (10 мл) і TFA (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 110 мг (кількісно) 1-(піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 224 [M+H]⁺.

Стадія 5: отримання 1-(4-(2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду

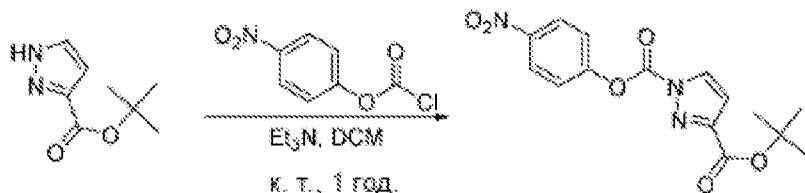


У колбу поміщали 1-(піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід (75,8 мг, 0,340 ммоль, 1,20 екв.), 2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензальдегід (64,7 мг, 0,280 ммоль, 1,00 екв.) і DCM (15 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (241 мг, 1,14 ммоль, 4,00 екв.). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 2, стадія 3. Неочищений продукт (200 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 52,7 мг (вихід 36 %) 1-(4-(2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксаміду у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,09 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (шир, 1H), 6,90 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,65 (шир, 1H), 5,47 (шир, 1H), 3,85 (с, 6H), 3,71 (с, 2H), 2,65 (шир, 4H), 2,40 (с, 1H), 1,39 (с, 6H). LCMS (ESI, маса/заряд): 436 [M+H]⁺.

Приклад 38: 1-(транс-5-((2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота



Стадія 1: отримання 3-(трет-бутил)-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату



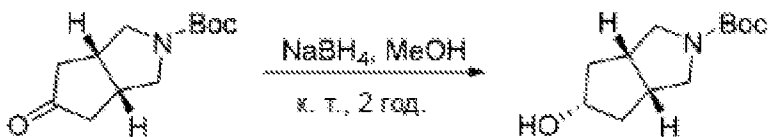
5

У колбу поміщали трет-бутил-1H-піразол-3-карбоксилат (138 мг, 0,822 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітрофенілхлорформіат (198 мг, 0,986 ммоль, 1,20 екв.), триетиламін (249 мг, 2,46 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (10 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску з отриманням 274 мг 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилату (неочищеного) у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 334 [M+H]⁺.

10

Стадія 2: отримання трет-бутил-(3aR, 5r, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату

15

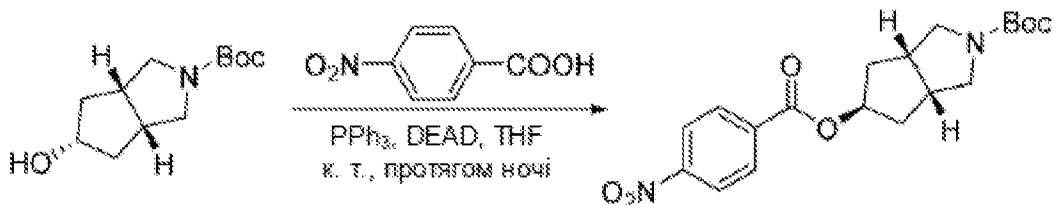


У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 6aS)-5-оксо-октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоксилат (1,00 г, 4,44 ммоль, 1,00 екв.) і MeOH (15 мл). Додавали боргідрид натрію (0,507 г, 13,4 ммоль, 3,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 15, стадія 4, з отриманням 0,950 г (вихід 94 %) (3aR, 5r, 6aS)-трет-бутил-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺.

20

25

Стадія 3: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату

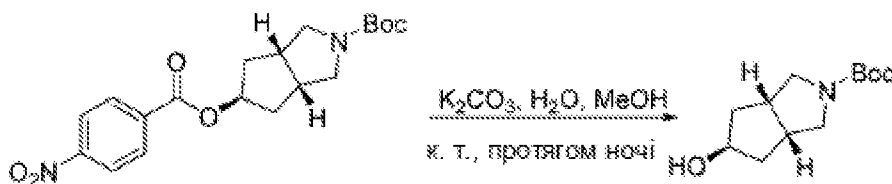


30

У колбу поміщали (3aR, 5r, 6aS)-трет-бутил-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (2,00 г, 8,81 ммоль, 1,00 екв.), 4-нітробензойну кислоту (1,470 г, 8,80 ммоль, 2,00 екв.), трифенілфосфін (2,30 г, 8,80 ммоль, 2,00 екв.) і THF (20 мл) в атмосфері азоту. Додавали діетилазодикарбоксилат (1,53 г, 8,80 ммоль, 2,00 екв.) при 0 °С. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (40 мл), як описано в прикладі 15, стадія 5. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 1,8 г (вихід 54 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-нітробензоїл)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 377 [M+H]⁺.

35

Стадія 4: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату

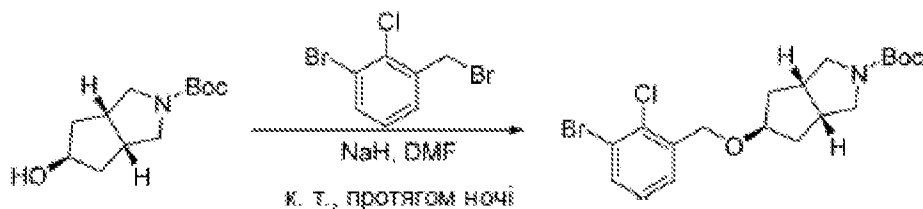


5

У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-нітробензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (1,8 г, 4,79 ммоль, 1,00 екв.), карбонат калію (1,32 г, 9,58 ммоль, 2,00 екв.), MeOH (30 мл) і воду (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (30 мл), як описано в прикладі 15, стадія 6. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 900 мг (вихід 82 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 228 [M+H]⁺. Стадія 5: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-бром-2-хлорбензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату

10

15

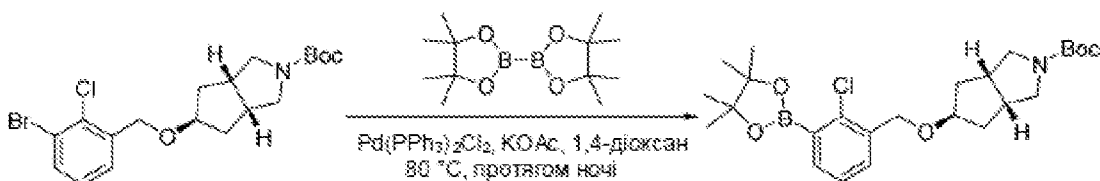


У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-гідроксигексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (600 мг, 2,64 ммоль, 1,00 екв.), 1-бром-3-(бромметил)-2-хлорбензол (820 мг, 2,91 ммоль, 1,10 екв.), NaH (211 мг, 5,28 ммоль, 2,00 екв.) і DMF (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 15, стадія 7. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 660 мг (вихід 60 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-бром-2-хлорбензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді твердої речовини жовтого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 430 [M+H]⁺.

20

25

Стадія 6: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



30

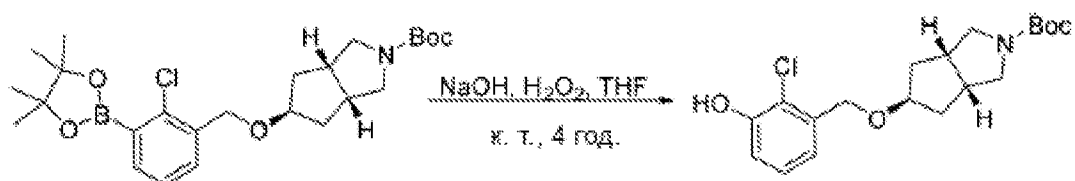
У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((3-бром-2-хлорбензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (500 мг, 1,16 ммоль, 1,00 екв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (444 мг, 1,75 ммоль, 1,50 екв.), біс(трифенілфосфін)паладію дихлорид (246 мг, 0,35 ммоль, 0,30 екв.), ацетат калію (341 мг, 3,48 ммоль, 3,00 екв.), 1,4-діоксан (10 мл) і азот. Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 80 °C і гасили за допомогою води (20 мл). Отриманий розчин екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою сольового розчину (1 × 20 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 480 мг (вихід 86 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 478 [M+H]⁺.

35

40

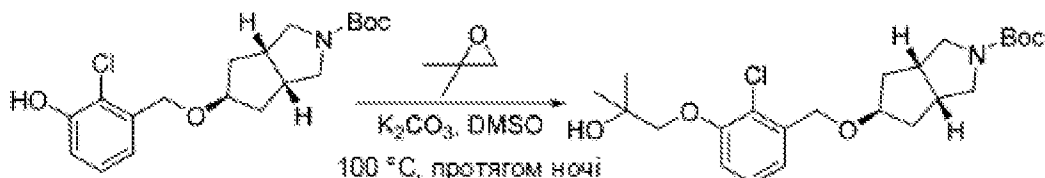
Стадія 7: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-

гідроксибензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату



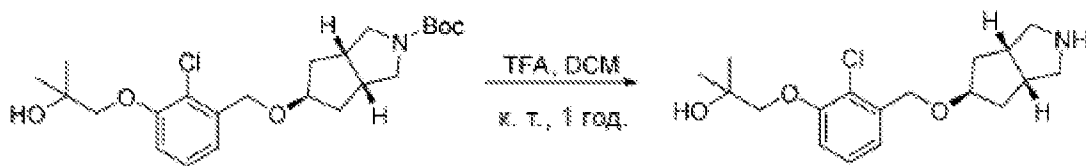
У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (430 мг, 0,90 ммоль, 1,00 екв.), гідроксид натрію (72 мг, 1,80 ммоль, 2,00 екв.), пероксид водню (1,80 мл, 1,80 ммоль, 2,00 екв.) і THF (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (5 мл). Суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 × 40 мл) і органічні шари об'єднували, промивали за допомогою води (1 × 50 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 260 мг трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-гідроксибензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату (кількісно) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 368 [M+H]⁺.

Стадія 8: отримання трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату

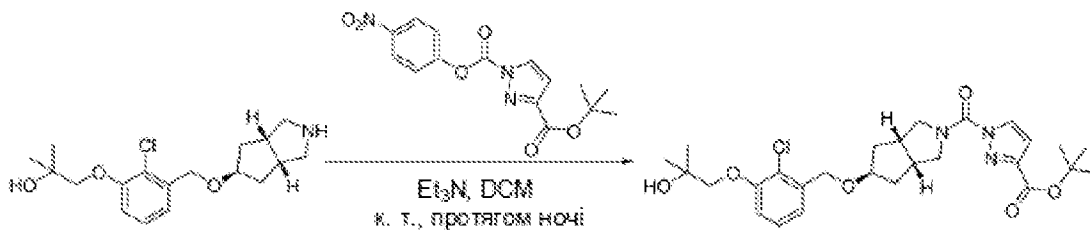


У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-гідроксибензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (260 мг, 0,708 ммоль, 1,00 екв.), 2,2-диметилоксиран (61 мг, 0,850 ммоль, 1,20 екв.), карбонат калію (294 мг, 2,12 ммоль, 3,00 екв.) і DMSO (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при 100 °C і гасили за допомогою води (5 мл), як описано в прикладі 41, стадія 1. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 200 мг (вихід 64 %) трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 440 [M+H]⁺.

Стадія 9: отримання 1-(2-хлор-3-(((3aR, 5s, 6aS)-октагідроциклопента[с]пірол-5-іл)окси)метил)фенокси)-2-метилпропан-2-олу

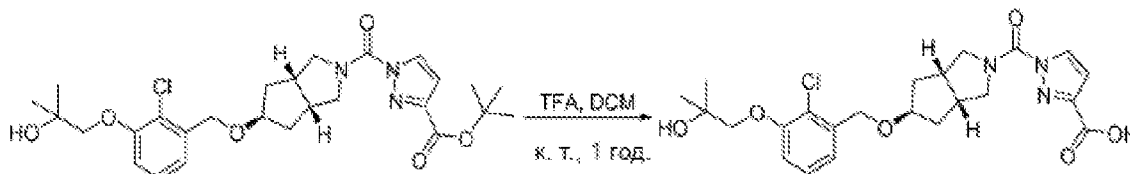


У колбу поміщали трет-бутил-(3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-карбоксилат (200 мг, 0,456 ммоль, 1,00 екв.), DCM (8 мл) і TFA (2 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт обробляли, як описано в прикладі 1, стадія 5, з отриманням 136 мг 1-(2-хлор-3-(((3aR, 5s, 6aS)-октагідроциклопента[с]пірол-5-іл)окси)метил)фенокси)-2-метилпропан-2-олу (кількісно) у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 340 [M+H]⁺. Стадія 10: отримання трет-бутил-1-(транс-5-((2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату



У колбу поміщали 1-(2-хлор-3-(((3aR, 5s, 6aS)-октагідроциклопента[с]пірол-5-іл)окси)метил)фенокси)-2-метилпропан-2-ол (136 мг, 0,401 ммоль, 1,00 екв.), 3-трет-бутил-1-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1,3-дикарбоксилат (160 мг, 0,481 ммоль, 1,20 екв.), триетиламін (121 мг, 1,20 ммоль, 3,00 екв.) і DCM (5 мл). Отриманий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і гасили за допомогою води (20 мл), як описано в прикладі 4, стадія 3. Залишок хроматографували на колонці на основі силікагелю з отриманням 180 мг (вихід 82 %) трет-бутил-1-(((3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилату у вигляді твердої речовини білого кольору. LCMS (ESI, маса/заряд): 534 [M+H]⁺.

Стадія 11: отримання 1-(транс-5-((2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти



У колбу поміщали трет-бутил-1-(((3aR, 5s, 6aS)-5-((2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксилат (180 мг, 0,338 ммоль, 1,00 екв.), DCM (8 мл) і TFA (1 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і концентрували при зниженому тиску, як описано в прикладі 1, стадія 5. Неочищений продукт (200 мг) очищали за допомогою препаративної HPLC з отриманням 32,8 мг (вихід 21 %) 1-(транс-5-((2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,16 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,28 (т, J=4,1 Гц, 1H), 3,85 (с, 6H), 2,94 (с, 2H), 2,14 (с, 2H), 1,84 (дд, J=13,1, 6,4 Гц, 2H), 1,38 (с, 6H). LCMS (ESI, маса/заряд): 495 [M+NH₄]⁺.

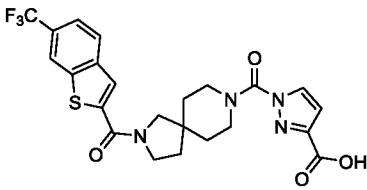
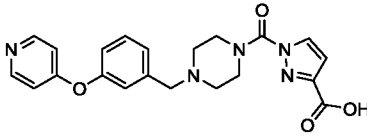
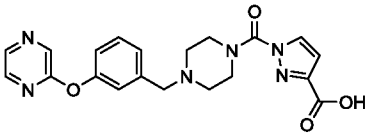
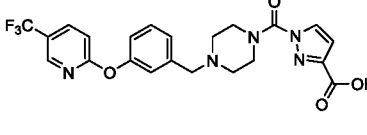
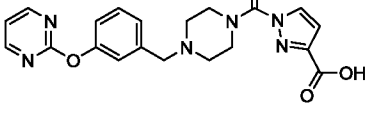
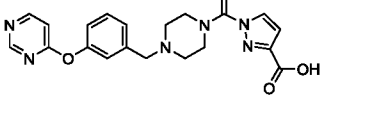
Приклади 39-456: приклади 39-456 отримували за допомогою процедур, аналогічних описаним в прикладах 1-38.

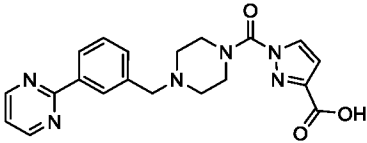
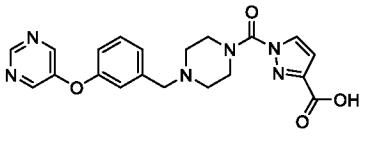
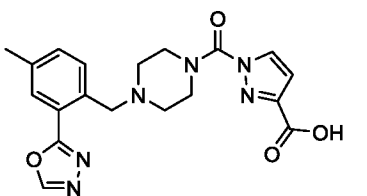
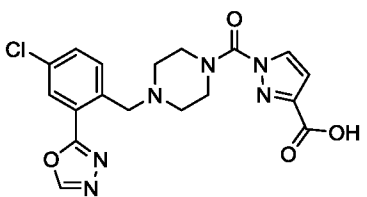
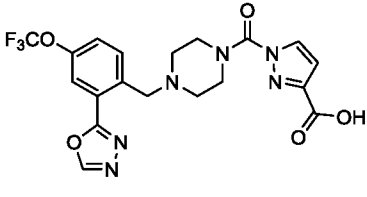
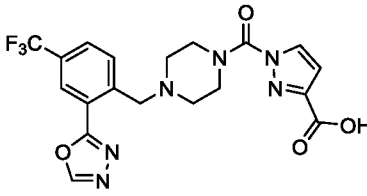
Прикл.	Назва	Структура	ЯМР (¹ H ЯМР, 300 МГц або 400 МГц, метанол-d)	MS [M+H] ⁺
39	1-(4-((4-хлор-3-(піролідин-1-іл)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 - 8,08 (м, 1H), 7,20 - 7,32 (м, 1H), 6,95 - 7,09 (м, 1H), 6,83 - 6,87 (м, 1H), 6,71 - 6,79 (м, 1H), 3,51 - 4,25 (м, 6H), 3,30 - 3,41 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,02 - 2,15 (м, 2H), 1,90 - 1,99 (м, 4H), 1,71 - 1,85 (м, 2H), 1,20 (с, 3H)	460,1

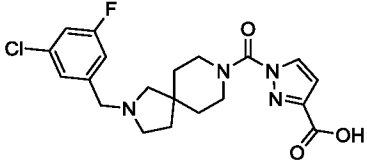
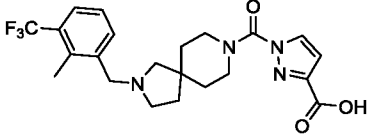
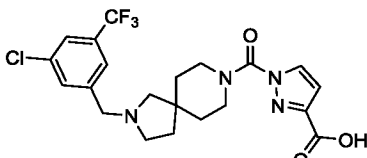
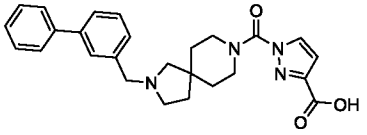
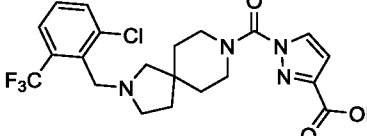
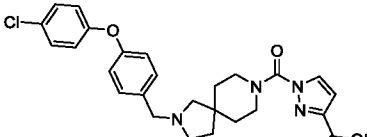
40	1-(4-(3-(3-окса-8-азабікло[3.2.1]октан-8-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 - 8,17 (м, 1H), 7,52 - 7,64 (м, 1H), 7,05 - 7,21 (м, 2H), 6,74 - 6,87 (м, 1H), 3,54 - 4,01 (м, 12H), 2,63 - 2,71 (м, 4H), 1,91 - 2,04 (м, 4H)	494,5
41	1-(цис-5-((2-хлорбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,44 (м, 1H), 7,30 - 7,37 (м, 1H), 7,22 - 7,26 (м, 2H), 6,72 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,24 - 4,45 (м, 1H), 4,15 - 4,20 (м, 1H), 3,88 - 4,06 (м, 3H), 2,83 (шир, 2H), 2,18 - 2,23 (м, 2H), 1,82 - 1,85 (м, 2H)	412,4 [M+Na] ⁺
42	1-(4-((3-хлор-5-фторбензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,07 - 7,10 (м, 2H), 6,75 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,04 (шир, 2H), 3,72 - 3,80 (м, 1H), 3,60 - 3,66 (м, 2H), 1,99 - 2,07 (м, 2H), 1,73 - 1,83 (м, 2H)	399,1 [M+NH ₄] ⁺
43	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,76 - 3,80 (м, 6H), 2,71 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,56 (с, 2H), 1,72 - 1,84 (м, 6H)	471,4
44	1-(2-(3-хлор-5-(піролідин-1-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,74 - 6,82 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,85 (шир, 2H), 3,69 - 3,71 (м, 2H), 3,48 - 3,52 (м, 2H), 3,23 - 3,32 (м, 6H), 1,91 - 2,08 (м, 6H), 1,76 - 1,88 (м, 4H)	472,2
45	1-(4-(4-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,38 (м, 4H), 6,94 - 6,99 (м, 4H), 6,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,58 (с, 2H), 2,59 (т, J = 4,8 Гц, 4H)	441,2

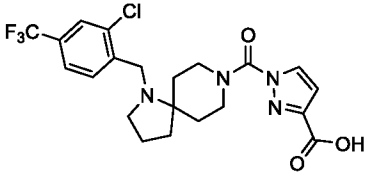
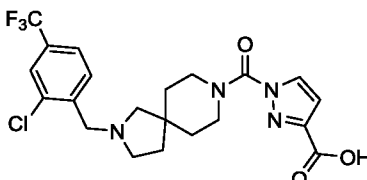
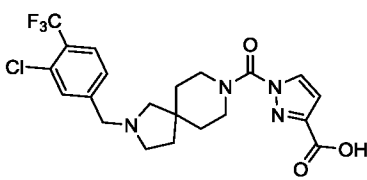
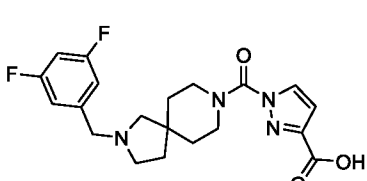
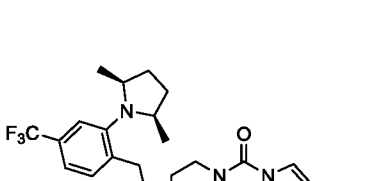
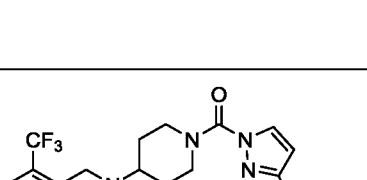
46	1-(4-((4-хлор-2-(піролідин-1-іл)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 - 8,11 (м, 1H), 7,45 - 7,56 (м, 1H), 7,19 - 7,25 (м, 1H), 7,07 - 7,17 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,76 - 4,75 (м, 4H), 3,37 - 3,64 (м, 2H), 3,14 (с, 4H), 2,52 (с, 3H), 1,90 - 2,17 (м, 8H), 2,48 (с, 3H)	460,1
47	1-(4-((3-хлор-2-(піролідин-1-іл)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 - 8,15 (м, 1H), 7,47 - 7,55 (м, 2H), 7,25 - 7,31 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,90 - 4,78 (м, 4H), 3,32 - 3,83 (м, 6H), 2,60 (с, 3H), 1,85 - 2,27 (м, 8H), 1,49 (с, 3H)	460,3
48	(R)-1-(4-(2-(гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,47 (м, 2H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,83 (шир, 4H), 3,70 (с, 2H), 3,50 - 3,57 (м, 5H), 3,01 - 3,26 (м, 4H), 2,62 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 2,09 - 2,23 (м, 3H), 1,91 (шир, 1H)	507,5
49	(S)-1-(4-(2-(гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 - 7,46 (м, 2H), 6,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,83 (шир, 4H), 3,69 (с, 2H), 3,43 - 3,50 (м, 5H), 3,12 - 3,15 (м, 2H), 2,93 - 3,00 (м, 2H), 2,61 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 2,06 - 2,13 (м, 3H), 1,82 (шир, 1H)	507,5
50	1-(4-(4-етинілбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,65 (с, 2H), 3,47 (с, 1H), 2,63 (т, J = 5,0 Гц, 4H)	339,0
51	1-(4-(3-(4-фторфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,98 - 7,13 (м, 6H), 6,88 - 6,92 (м, 1H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,88 (шир, 4H), 3,68 (шир, 2H), 2,70 (шир, 4H)	425,0

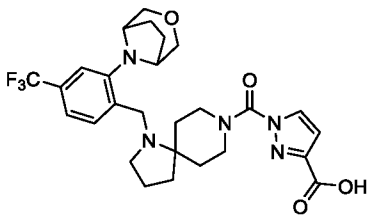
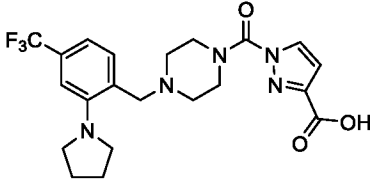
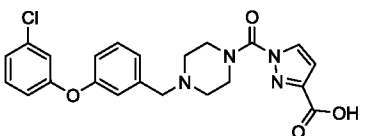
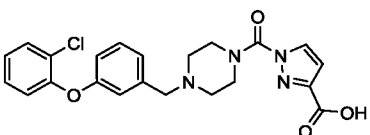
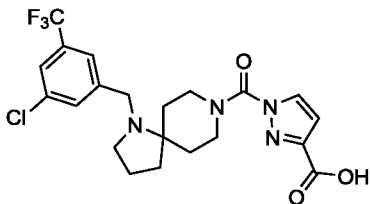
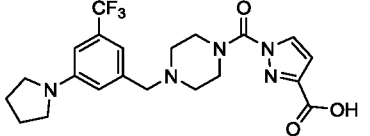
52	1-(4-(3-(піридин-2-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 - 8,14 (м, 2H), 7,80 - 7,86 (м, 1H), 7,41 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,18 (шир, 1H), 7,04 - 7,14 (м, 2H), 6,95 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (шир, 4H), 3,76 (шир, 2H), 2,77 (шир, 4H)	408,0
53	1-(транс-5-((3-хлор-5-фторбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,03 - 7,09 (м, 2H), 6,73 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,20 - 4,24 (м, 1H), 3,87 - 4,10 (м, 3H), 3,68 - 3,75 (м, 1H), 2,91 (шир, 2H), 2,03 - 2,11 (м, 2H), 1,77 - 1,83 (м, 2H)	425,2 [M+NH ₄] ⁺
54	4-хлор-1-(4-(((5-хлор-2-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)метил)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,43 (м, 1H), 4,37 - 4,40 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,08 - 3,14 (м, 2H), 2,33 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,86 - 1,93 (м, 3H), 1,22 - 1,32 (м, 2H)	493,0
55	1-(транс-5-((4-(4-хлорфенокси)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,32 - 7,38 (м, 4H), 6,95 - 7,00 (м, 4H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,60 - 4,27 (м, 5H), 2,92 (шир, 2H), 2,09 - 2,12 (м, 2H), 1,77 - 1,86 (м, 2H)	499,2 [M+NH ₄] ⁺
56	1-(1-(6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-карбоніл)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,29 (с, 1H), 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,63 - 7,67 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,61 (шир, 2H), 3,92 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,12 - 3,32 (м, 4H), 2,25 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 1,98 - 2,00 (м, 2H), 1,60 - 1,64 (м, 2H)	507,0
57	1-(4-(3-((4-(трифторметил)піридин-2-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,35 - 7,45 (м, 2H), 7,23 - 7,30 (м, 3H), 7,09 - 7,12 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (шир, 4H), 3,75 (с, 2H), 2,74 (шир, 4H)	476,4

58	1-(2-(6-(трифторметил)бензо[b]тіофен-2-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,32 (с, 1H), 8,04 - 8,12 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,75 - 6,79 (м, 1H), 4,02 - 4,06 (м, 1H), 3,76 - 3,84 (м, 6H), 3,63 (шир, 1H), 2,02 - 2,07 (м, 2H), 1,78 - 1,83 (м, 4H)	507,2
59	1-(4-(3-(піридин-4-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,40 - 8,42 (м, 2H), 8,13 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,48 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (шир, 1H), 7,08 - 7,12 (м, 1H), 6,97 - 6,99 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,73 (шир, 2H), 2,72 (шир, 4H)	408,2
60	1-(4-(3-(піразин-2-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,41 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,13 - 8,14 (м, 1H), 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,38 - 7,42 (м, 1H), 7,21 - 7,27 (м, 2H), 7,07 - 7,10 (м, 1H), 6,72 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,61 (с, 2H), 2,57 - 2,60 (т, J = 2,7 Гц, 4H)	409,4
61	1-(4-(3-((5-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,42 (шир, 1H), 8,08 - 8,12 (м, 2H), 7,44 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,32 (м, 2H), 7,11 - 7,18 (м, 2H), 6,79 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,79 - 3,90 (м, 6H), 2,78 (шир, 4H)	476,4
62	1-(4-(3-(піримідин-2-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,59 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 8,12 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,44 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 - 7,25 (м, 2H), 7,12 - 7,15 (м, 1H), 6,80 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 3,89 (шир, 4H), 3,77 (с, 2H), 2,76 (т, J = 4,8 Гц, 4H)	409,4
63	1-(4-(3-(піримідин-4-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,70 (с, 1H), 8,60 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,03 - 7,11 (м, 2H), 6,73 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,62 (с, 2H), 2,59 (т, J = 4,8 Гц, 4H)	409,0

64	1-(4-(3-(піримідин-2-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,85 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,50 - 7,57 (м, 2H), 7,37 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,88 - 4,04 (м, 6H), 2,83 (т, J = 4,8 Гц, 4H)	393,4
65	1-(4-(3-(піримідин-5-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,90 (с, 1H), 8,53 (с, 2H), 8,08 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,04 - 7,07 (м, 1H), 6,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,62 (с, 2H), 2,60 (т, J = 4,8 Гц, 4H)	409,1
66	1-(4-(4-метил-2-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,07 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,49 - 7,51 (м, 1H), 7,42 - 7,44 (м, 1H), 6,77 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,78 (шир, 4H), 2,80 (шир, 4H), 2,43 (с, 3H)	397,5
67	1-(4-(4-хлор-2-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,09 (с, 1H), 8,12 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,60 - 7,64 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,69 (шир, 4H), 2,62 - 2,64 (м, 4H)	417,4
68	1-(4-(2-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,10 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 - 7,54 (м, 1H), 6,79 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,68 (шир, 4H), 2,57 - 2,59 (м, 4H)	467,4
69	1-(4-(2-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,12 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,91 (м, 2H), 6,80 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,67 (шир, 4H), 2,54 - 2,56 (м, 4H)	451,5

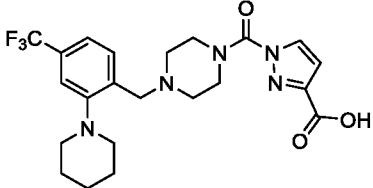
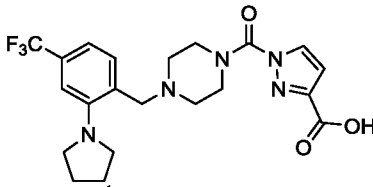
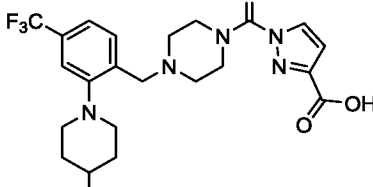
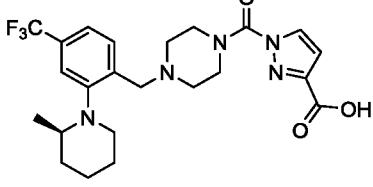
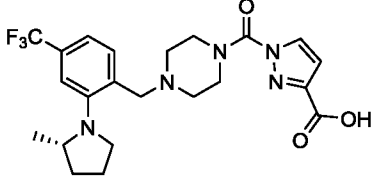
70	1-(2-(3-хлор-5-фторбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,04 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,22 - 7,28 (м, 2H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,13 - 4,19 (м, 2H), 3,77 (шир, 2H), 3,63 - 3,68 (м, 2H), 3,22 - 3,32 (м, 2H), 3,10 (шир, 2H), 1,96 - 2,01 (м, 2H), 1,68 - 1,83 (м, 4H)	421,1
71	1-(2-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 - 7,65 (м, 2H), 7,31 - 7,39 (м, 1H), 6,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,83 (шир, 2H), 3,72 (шир, 2H), 2,90 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,86 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,75 - 1,82 (м, 4H)	451,2
72	1-(2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,81 - 3,86 (м, 4H), 3,68 - 3,71 (м, 2H), 2,83 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,68 (с, 2H), 1,85 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,81 - 1,70 (м, 4H)	471,2
73	1-(2-([1,1'-біфеніл]-3-ілметил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74 - 7,66 (м, 3H), 7,66 - 7,49 (м, 2H), 7,36 - 7,49 (м, 3H), 6,75 (с, 1H), 4,40 (с, 2H) 3,86 (шир, 2H), 3,68 (шир, 2H), 3,42 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,26 (с, 2H), 2,06 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,84 - 1,76 (м, 4H)	445,3
74	1-(2-(2-хлор-6-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (шир, 1H), 7,68 - 7,73 (м, 2H), 7,46 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,78 (шир, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,70 - 3,77 (м, 4H), 2,76 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,63 (с, 2H), 1,64 - 1,74 (м, 6H)	471,2
75	1-(2-(4-(4-хлорфенокси)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,49 - 7,37 (м, 2H), 7,00 - 7,08 (м, 4H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,82 - 3,88 (м, 2H), 3,65 - 3,78 (м, 2H), 3,40 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,06 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,86 - 1,76 (м, 4H)	495,2

76	1-(1-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 - 7,77 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,58 - 7,61 (м, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,54 - 4,58 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,09 - 3,19 (м, 2H), 2,75 - 2,80 (м, 2H), 2,00 - 2,04 (м, 4H), 1,91 - 1,98 (м, 2H), 1,82 - 1,89 (м, 2H)	471,3
77	1-(2-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,75 - 7,81 (м, 2H), 7,66 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,72 - 3,86 (м, 4H), 2,91 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,76 (с, 2H), 1,86 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,80 - 1,72 (м, 4H)	471,2
78	1-(2-(3-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,83 - 7,81 (м, 2H), 7,62 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,22 - 4,16 (м, 2H), 3,71 - 3,80 (м, 4H), 2,94 - 3,22 (м, 4H), 1,99 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,85 - 1,73 (м, 4H)	471,2
79	1-(2-(3,5-дифторбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,16 - 7,20 (м, 2H), 7,06 - 6,99 (м, 1H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,82 - 3,87 (м, 2H), 3,67 - 3,72 (м, 2H), 3,25 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,01 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,75 - 1,87 (м, 4H)	405,2
80	1-(1-(2-((2R,5S)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,50 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,62 (шир, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,10 - 3,32 (м, 4H), 2,89 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,01 - 2,13 (м, 6H), 1,86 - 1,96 (м, 2H), 1,61 - 1,88 (м, 2H), 1,57 - 1,60 (м, 2H), 0,90 (д, J = 6,0 Гц, 6H)	534,3
81	1-(4-((5-хлор-2-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,44 (м, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,47 - 4,52 (м, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,06 - 3,14 (м, 2H), 2,81 - 2,89 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,93 - 1,96 (м, 2H), 1,69 - 1,82 (м, 2H)	445,1

82	1-(1-(2-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,63 (шир, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,92 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 3,60 - 3,75 (м, 4H), 3,07 - 3,29 (м, 4H), 2,14 - 2,26 (м, 4H), 1,88 - 2,06 (м, 6H), 1,66 - 1,85 (м, 2H)	548,3
83	1-(4-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,15 (м, 2H), 6,79 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 3,88 (шир, 4H), 3,71 (с, 2H), 3,24 - 3,28 (м, 4H), 2,61 (т, J = 4,9 Гц, 4H), 1,96 - 2,03 (м, 4H)	452,0
84	1-(4-(3-(3-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,35 - 7,47 (м, 1H), 7,28 - 7,34 (м, 1H), 7,21 - 7,27 (м, 1H), 7,08 - 7,18 (м, 2H), 6,92 - 6,99 (м, 2H), 6,89 - 6,92 (м, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (шир, 4H), 3,73 (с, 2H), 2,72 - 2,76 (м, 4H)	441,2
85	1-(4-(3-(2-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,47 - 7,50 (м, 1H), 7,26 - 7,36 (м, 2H), 7,12 - 7,18 (м, 2H), 7,01 - 7,08 (м, 2H), 6,85 - 6,88 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (шир, 4H), 3,76 (с, 2H), 2,76 - 2,88 (м, 4H)	441,2
86	1-(1-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 - 7,75 (м, 3H), 6,81 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,55 - 4,59 (м, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,09 - 3,32 (м, 2H), 2,89 - 2,94 (м, 2H), 2,05 - 2,15 (м, 4H), 1,91 - 1,99 (м, 2H), 1,71 - 1,89 (м, 2H).	471,0
87	1-(4-(3-(піролідин-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,93 (шир, 4H), 3,73 (с, 2H), 3,34 - 3,35 (м, 2H), 3,31 - 3,32 (м, 2H), 2,74 - 2,78 (м, 4H), 2,04 - 2,10 (м, 4H)	452,0

88	1-(1-(3-(піролідин-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,79 - 6,80 (м, 2H), 4,76 (шир, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,34 - 3,56 (м, 4H), 3,09 - 3,32 (м, 4H), 2,26 - 2,46 (м, 4H), 1,96 - 2,12 (м, 6H), 1,81 - 1,85 (м, 2H)	506,1
89	1-(2-метил-4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,28 - 7,43 (м, 6H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,63 (шир, 1H), 4,20 - 4,25 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,40 - 3,48 (м, 1H), 2,87 - 2,91 (м, 1H), 2,77 - 2,81 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,38 - 2,43 (м, 1H), 2,22 - 2,31 (м, 1H), 1,41 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	419,2
90	1-(4-(2-(піролідин-1-іл)-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,92 - 7,94 (м, 1H), 7,56 - 7,60 (м, 1H), 7,33 - 7,38 (м, 1H), 6,79 (с, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (шир, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,21 - 3,32 (м, 4H), 2,60 - 2,63 (м, 4H), 1,99 - 2,05 (м, 4H)	452,0
91	1-(4-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 - 7,81 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,60 - 7,65 (м, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (шир, 4H), 3,78 (с, 2H), 2,67 (т, J = 5,0 Гц, 4H)	416,9
92	(S)-1-(4-(2-(3-фторпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 - 7,21 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 5,27 - 5,41 (м, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,76 (шир, 2H), 3,46 - 3,69 (м, 3H), 3,21 - 3,26 (м, 1H), 2,65 - 2,67 (м, 4H), 2,22 - 2,34 (м, 2H)	470,5
93	1-(1-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,70 (шир, 2H), 4,39 (шир, 2H), 3,19 - 3,24 (м, 8H), 2,56 (шир, 4H), 2,02 - 2,08 (м, 6H), 1,80 - 1,84 (м, 2H)	506,1

94	1-(4-(2-((2R,5S)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 - 4,02 (м, 6H), 3,06 - 3,20 (м, 2H), 2,55 - 2,67 (м, 4H), 2,05 - 2,12 (м, 2H), 1,53 - 1,58 (м, 2H), 0,90 (д, J = 6,0 Гц, 6H)	480,3
95	(R)-1-(4-(2-(2-метилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 3,60 - 3,90 (м, 7H), 3,56 - 3,58 (м, 1H), 2,81 - 2,87 (м, 1H), 2,70 (шир, 4H), 2,21 - 2,23 (м, 1H), 1,90 - 2,00 (м, 1H), 1,82 - 1,88 (м, 1H), 1,52 - 1,70 (м, 1H), 0,98 - 1,02 (м, 3H)	466,5
96	1-(5-(4-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 - 8,30 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,66 - 7,73 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 7,59 - 7,66 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,80 - 4,27 (м, 6H), 2,97 - 3,14 (м, 4H), 2,63 - 2,92 (д, J = 6,4 Гц, 2H)	409,1
97	1-(4-(4-хлор-2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 - 7,16 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,74 (с, 2H), 3,12 - 3,17 (м, 8H), 2,72 - 2,74 (м, 4H), 2,29 (шир, 1H), 0,74 (шир, 4H)	473,0
98	1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,35 - 7,40 (м, 3H), 7,19 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,92 - 7,01 (м, 3H), 6,82 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 3,92 (шир, 4H), 3,76 (шир, 2H), 2,79 (шир, 4H)	441,4
99	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,68 (шир, 1H), 5,49 (шир, 1H), 3,54 - 3,90 (м, 6H), 2,60 - 2,76 (м, 2H), 2,52 (с, 2H), 1,75 - 1,77 (м, 6H)	470,2

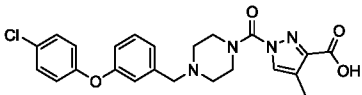
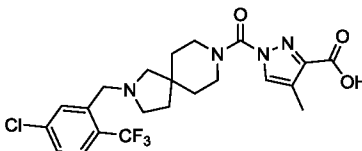
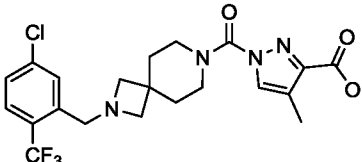
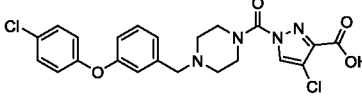
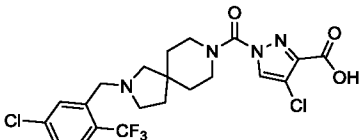
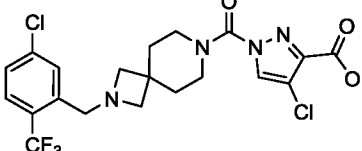
100	1-(4-(2-(піперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,39 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 3,88 - 3,90 (м, 6H), 2,92 (шир, 4H), 2,77 (шир, 4H), 1,76 - 1,77 (м, 4H), 1,63 (шир, 2H)	466,5
101	(R)-1-(4-(2-(3-фторпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 - 7,23 (м, 2H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,27 - 5,41 (м, 1H), 3,71 - 4,04 (м, 6H), 3,45 - 3,71 (м, 3H), 3,21 - 3,26 (м, 1H), 2,55 - 2,89 (м, 4H), 2,24 - 2,36 (м, 2H)	470,5
102	1-(4-(2-(4-фторпіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,69 - 4,88 (м, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,79 (шир, 2H), 3,11 - 3,17 (м, 2H), 2,88 - 2,95 (м, 2H), 2,70 (шир, 4H), 2,08 - 2,18 (м, 1H), 1,89 - 2,05 (м, 3H)	484,5
103	(R)-1-(4-(2-(2-метилпіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,80 - 3,89 (м, 6H), 3,02 - 3,11 (м, 2H), 2,69 (шир, 4H), 2,57 - 2,64 (м, 1H), 1,83 - 1,88 (м, 2H), 1,70 - 1,75 (м, 2H), 1,44 - 1,56 (м, 2H), 0,83 (д, J = 6,4 Гц, 3H)	480,5
104	(S)-1-(4-(2-(2-метилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 3,63 - 3,90 (м, 7H), 3,57 - 3,61 (м, 1H), 2,82 - 2,87 (м, 1H), 2,70 (шир, 4H), 2,12 - 2,26 (м, 1H), 1,98 - 1,99 (м, 1H), 1,84 - 1,91 (м, 1H), 1,61 - 1,68 (м, 1H), 1,02 (д, J = 6,0 Гц, 3H)	466,5

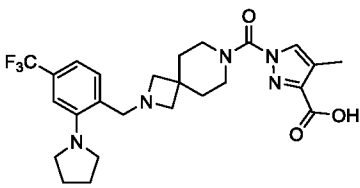
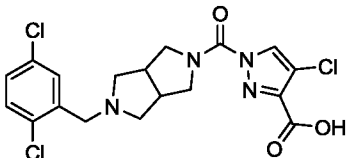
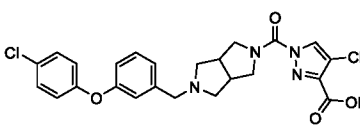
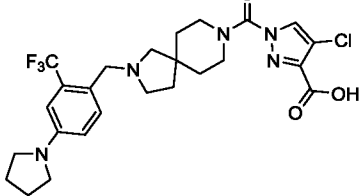
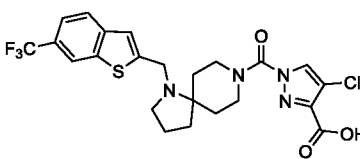
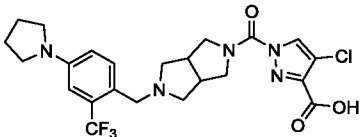
105	1-(4-(2-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-хлорбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,99 - 7,01 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,84 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,80- 3,95 (м, 10H), 3,66 - 3,68 (м, 2H), 2,77 (шир, 4H), 1,96 - 2,05 (м, 4H)	460,4
106	1-(4-(2-(тетрагідро-1H-фуоро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,39 - 7,41 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 3,96 (шир, 8H), 3,74 - 3,79 (м, 2H), 3,02 - 3,20 (м, 4H), 3,02 (шир, 2H), 2,82 (шир, 4H)	494,5
107	1-(4-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,89 - 6,92 (м, 1H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,86 - 3,91 (м, 6H), 3,30 - 3,19 (м, 4H), 2,80 (шир, 4H), 2,06 - 1,92 (м, 4H)	418,5
108	1-(4-(2-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,40 - 7,43 (м, 2H), 6,85 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,80 (с, 2H), 3,10 - 3,13 (м, 4H), 2,69 - 2,72 (м, 4H), 2,12 - 2,24 (м, 4H)	502,5
109	1-(4-(2-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)піперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,42 (м, 2H), 6,85 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (шир, 6H), 3,24 - 3,27 (м, 2H), 2,70 - 2,77 (м, 6H), 1,89 - 1,92 (м, 2H), 1,55 - 1,65 (м, 2H), 1,44 - 1,50 (м, 1 H), 1,25 (с, 6H)	524,5
110	(S)-1-(4-(2-(2-метилпіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,84 - 3,90 (м, 6H), 3,02 - 3,04 (м, 2H), 2,71 (шир, 4H), 2,57 - 2,62 (м, 1H), 1,84 - 1,85 (м, 2H), 1,69 - 1,72 (м, 2H), 1,41 - 1,58 (м, 2H), 0,82 (д, J = 6,0 Гц, 3H)	480,2

111	1-(4-(4-хлор-2-(тетрагідро-1H-фуоро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (с, 1H), 7,42(d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,16 - 7,21 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 3,93 - 4,91 (м, 10H), 3,11 - 3,16 (м, 4H), 2,96 - 3,01 (м, 6H)	460,4
112	4-хлор-1-(4-((5-хлор-2-(трифторметил)бензил)метил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,41 - 7,47 (м, 1H), 4,49 - 4,53 (м, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,05 - 3,16 (м, 2H), 2,84 - 2,89 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,93 - 2,03 (м, 2H), 1,71 - 1,81 (м, 2H)	479,1
113	1-(4-(2-(4-карбамоїлпіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 - 7,73 (м, 1H), 7,39 - 7,41 (м, 2H), 6,84 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,83 - 3,89 (м, 6H), 3,24 - 3,30 (м, 2H), 2,66 - 2,85 (м, 6H), 2,36 - 2,46 (м, 1H), 1,95 - 1,98 (м, 4H)	509,2
114	1-(4-(2-(2,5-диметилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,96 (шир, 2H), 3,87 (шир, 4H), 3,16 - 3,20 (м, 2H), 2,68 (шир, 4H), 2,06 - 2,12 (м, 2H), 1,54 - 1,58 (м, 2H), 0,91 (д, J = 6,0 Гц, 6H)	480,3
115	1-(5-(3-хлор-5-фторбензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,15 - 7,18 (м, 2H), 6,77 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,98 (шир, 6H), 3,08 (шир, 4H), 2,91 - 2,93 (м, 2H)	393,1
116	1-(5-(3-(4-хлорфенокси)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 - 7,36 (м, 2H), 7,24 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,01 - 7,05 (м, 1H), 6,97 - 7,00 (м, 2H), 6,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,96 - 4,30 (м, 6H), 3,35 (шир, 1H), 3,33 - 3,34 (м, 1H), 3,13 (шир, 2H), 3,03 - 3,06 (м, 2H)	467,4

117	1-(5-(3-(трифторметокси)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,41 - 7,52 (м, 3H), 7,24 - 7,30 (м, 1H), 6,76 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,96 - 4,12 (м, 6H), 3,27 - 3,32 (м, 2H), 3,00 - 3,11 (м, 4H)	425,2
118	1-(4-(2-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,85 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,96 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 3,81 - 3,85 (м, 8H), 3,68 - 3,70 (м, 2H), 2,70 (шир, 4H), 2,03 - 2,08 (м, 2H), 1,95 - 1,99 (м, 2H)	494,5
119	1-(4-(2-(4-ацетамідопіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,82 - 3,88 (м, 7H), 3,18 - 3,21 (м, 2H), 2,83 - 2,88 (м, 2H), 2,74 (шир, 4H), 1,97 - 2,01 (м, 5H), 1,67 - 1,76 (м, 2H)	523,3
120	1-(4-(2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,38 - 7,42 (м, 2H), 6,86 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 3,77 - 3,89 (м, 7H), 3,16 - 3,32 (м, 2H), 2,76 - 2,85 (м, 6H), 1,92 - 2,05 (м, 2H), 1,71 - 1,79 (м, 2H)	482,5
121	1-(4-(4-хлор-3-(піролідин-1-іл)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,19 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,66 (м, 1H), 6,58 (м, 1H), 4,68 (м, 1H), 3,87 - 4,05 (м, 2H), 3,69 - 3,85 (м, 2H), 3,36 - 3,47 (м, 4H), 1,77 - 2,20 (м, 8H)	419,3
122	1-(5-(3-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,19 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 - 7,78 (м, 4H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,96 (шир, 4H), 3,23 - 3,32 (м, 2H), 2,99 - 3,11 (м, 4H)	409,4

123	1-(5-(4-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,19 (с, 1H), 7,53 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,74 - 6,82 (м, 3H), 3,51 - 4,61 (м, 6H), 3,28 - 3,37 (м, 6H), 2,92 - 3,18 (м, 4H), 2,05 (шир, 4H)	478,5
124	1-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,22 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,66 - 7,79 (м, 3H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,69 - 4,16 (м, 6H), 3,04 (шир, 4H), 2,84 (шир, 2H)	443,1
125	1-(транс-5-([1,1'-біфеніл]-3-ілокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,23 (м, 1H), 7,54 - 7,69 (м, 2H), 7,24 - 7,51 (м, 4H), 7,08 - 7,23 (м, 2H), 6,87 - 6,98 (м, 1H), 6,83 (м, 1H), 5,03 - 5,16 (м, 1H), 3,50 - 4,41 (м, 4H), 2,88 - 3,13 (м, 2H), 2,10 - 2,40 (м, 2H), 1,87 - 2,10 (м, 2H)	435,2 [M+NH ₄] ⁺
126	1-(1-(2-(1H-тетразол-5-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,45 (с, 1H), 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,80 - 7,88 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,43 - 4,68 (м, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,36 - 3,58 (м, 4H), 2,45 - 2,70 (м, 4H), 2,15 - 2,22 (м, 4H)	505,5
127	1-(2-((4-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,97 (с, 1H), 8,70 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,73 - 3,90 (м, 4H), 2,74 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,84 - 1,68 (м, 6H)	438,3
128	4-хлор-1-(транс-5-((2-хлорбензил)(метил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,25 (с, 1H), 7,44 - 7,46 (м, 1H), 7,33 - 7,35 (м, 1H), 7,16 - 7,22 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,96 - 4,15 (м, 2H), 3,60 - 3,77 (м, 4H), 3,13 - 3,21 (м, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,94 - 2,02 (м, 2H), 1,61 (с, 2H)	436,0

129	1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 7,87 (с, 1H), 7,32 - 7,37 (м, 3H), 7,13 - 7,16 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,91 - 6,99 (м, 3H), 3,85 (с, 4H), 3,62 (с, 2H), 2,60 - 2,63 (м, 4H), 2,26 (с, 3H)	455,2
130	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,33 (с, 1H), 7,62 - 7,67 (м, 2H), 7,40 - 7,43 (м, 1H), 3,66 - 3,86 (м, 6H), 2,75 - 2,79 (м, 2H), 2,62 (с, 2H), 2,27 - 2,29 (м, 3H), 1,70 - 1,85 (м, 6H)	485,2
131	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 7,89 (шир, 1H), 7,71 - 7,76 (м, 2H), 7,50 - 7,53 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,73 (с, 4H), 3,47 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 1,96 (м, 4H)	471,2
132	4-хлор-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,20 (с, 1H), 7,35 - 7,38 (м, 3H), 7,18 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,99 - 7,02 (м, 3H), 3,89 (шир, 4H), 3,70 - 3,74 (м, 2H), 2,72 (шир, 4H)	475,1
133	4-хлор-1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,71 - 7,74 (м, 1H), 7,51 - 7,54 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,67 - 3,84 (м, 4H), 2,97 - 3,02 (м, 2H), 2,86 (с, 2H), 1,89 - 1,94 (м, 2H), 1,74 - 1,86 (м, 4H)	505,0
134	4-хлор-1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (с, 1H), 7,71 - 7,76 (м, 2H), 7,51 - 7,54 (м, 1H), 4,23 - 4,27 (м, 2H), 3,65 - 3,82 (м, 8H), 1,93 - 1,97 (м, 4H)	491,0

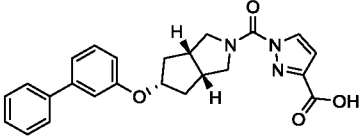
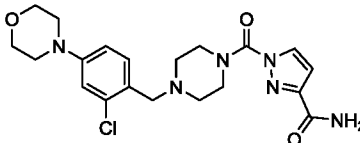
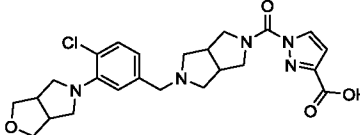
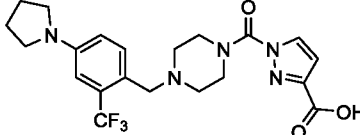
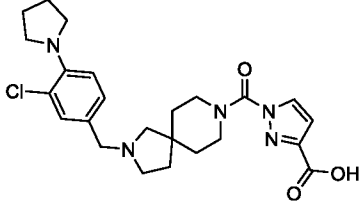
135	4-метил-1-(2-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 7,83 (с, 1H), 7,53 - 7,55 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,24 - 7,26 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,74 - 3,75 (м, 8H), 3,24 - 3,32 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,91 - 2,06 (м, 8H)	506,1
136	4-хлор-1-(5-(2,5-дихлорбензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,24 (с, 1H), 7,53 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 - 7,29 (м, 1H), 3,79 - 4,01 (м, 6H), 2,98 (шир, 2H), 2,70 - 2,82 (м, 4H)	443,0
137	4-хлор-1-(5-(3-(4-хлорфенокси)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,21 (с, 1H), 7,33 - 7,44 (м, 3H), 7,22 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,98 - 7,03 (м, 3H), 3,98 - 4,04 (м, 6H), 3,19 - 3,22 (м, 2H), 3,10 (шир, 2H), 2,97 - 3,00 (м, 2H)	501,1
138	4-хлор-1-(2-(4-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,79 - 6,86 (м, 2H), 4,22 (шир, 2H), 3,82 (шир, 2H), 3,71 (шир, 2H), 3,52 - 3,61 (м, 4H), 3,26 (шир, 2H), 3,11 (шир, 2H), 2,04 - 2,08 (м, 4H), 1,99 - 2,01 (м, 2H), 1,73 - 1,84 (м, 4H)	540,2
139	4-хлор-1-(1-((6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-іл)метил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (с, 2H), 7,86 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,55 - 7,58 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,49 - 4,53 (м, 2H), 4,11 (шир, 2H), 3,13 - 3,22 (м, 2H), 2,93 - 2,98 (м, 2H), 1,84 - 2,03 (м, 6H), 1,59 - 1,64 (м, 2H)	527,0
140	4-хлор-1-(5-(4-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,24 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,51 - 7,57 (м, 1H), 6,77 - 6,82 (м, 2H), 3,79 - 4,22 (м, 6H), 3,42 (шир, 2H), 3,33 - 3,35 (м, 3H), 3,24 - 3,28 (м, 1H), 3,01 - 3,13 (м, 4H), 1,99 - 2,08 (м, 4H)	512,3

141	1-(5-(4-(1H-тетразол-5-іл)-2-(трифторметил)бензил)октагидропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-4-хлор-1H-піразол-3-карбонова кислота		(DMSO-d ₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,23 - 8,28 (м, 2H), 7,83 - 7,86 (м, 1H), 4,24 (шир, 6H), 2,89 (шир, 2H), 2,57 - 2,73 (м, 4H)	511,4
142	1-(4-(4-(1H-тетразол-5-іл)-2-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-4-хлор-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,38 (с, 1H), 8,25 - 8,28 (м, 2H), 8,00 - 8,03 (м, 1H), 3,81 - 3,84 (м, 6H), 2,65 (т, J = 4,6 Гц, 4H)	484,9
143	1-(5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-4-(трифторметил)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,46 (с, 1H), 7,36 - 7,40 (м, 1H), 7,30 - 7,34 (м, 1H), 7,17 - 7,24 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,82 - 4,19 (м, 5H), 2,83 (шир, 2H), 2,16 (шир, 2H), 1,82 - 1,87 (м, 2H)	480,0 [M+Na] ⁺
144	1-(4-(4-етинілбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,66 (шир, 1H), 5,63 (шир, 1H), 3,84 (шир, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,08 (с, 1H), 2,54 (т, J = 4,7 Гц, 4H)	338,0
145	4-хлор-1-(4-(4-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)-2-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		(Хлороформ-d) δ 8,28 - 8,30 (м, 1H), 8,07 - 8,11 (м, 2H), 7,95 - 7,98 (м, 1H), 7,80 - 7,82 (м, 2H), 7,68 - 7,70 (м, 1H), 7,35 - 7,39 (м, 1H), 6,95 - 6,99 (м, 1H), 3,77 - 4,15 (м, 6H), 2,61 (шир, 4H)	533,0
146	1-(5-(2,5-дихлорбензил)октагидропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-4-(трифторметил)-1H-піразол-3-карбонова кислота		(DMSO-d ₆) δ 8,62 (с, 1H), 7,46 - 7,49 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,20 - 7,36 (м, 1H), 3,65 (с, 7H), 2,87 (шир, 2H), 2,50 - 2,58 (м, 4H)	476,9

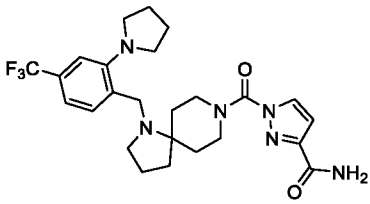
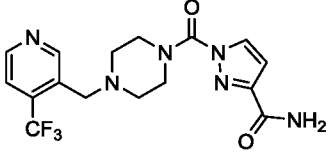
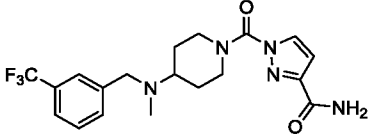
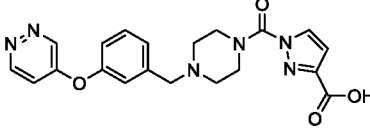
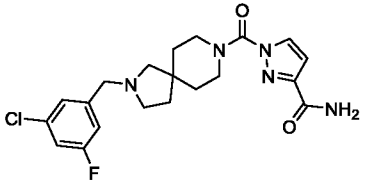
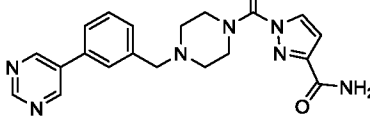
147	1-(5-(3-(4-хлорфенокси)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-4-(трифторметил)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,45 (с, 1H), 7,37 - 7,43 (м, 1H), 7,29 - 7,34 (м, 2H), 7,19 - 7,27 (м, 1H), 6,90 - 7,10 (м, 4H), 4,00 (шир, 6H), 3,10 (шир, 6H)	535,0
148	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-4-(трифторметил)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,61 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,64 - 7,72 (м, 1H), 7,43 - 7,46 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,54 - 3,80 (м, 4H), 2,72 - 2,77 (м, 2H), 2,61 (с, 2H), 1,74 - 1,95 (м, 6H)	539,5
149	4-(трифторметил)-1-(1-((6-(трифторметил)бензо[б]тіюфен-2-іл)метил)-1,8-діазспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,63 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 - 7,59 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,41 - 4,45 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,20 - 3,28 (м, 2H), 2,97 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,86 - 2,05 (м, 6H), 1,64 - 1,68 (м, 2H)	561,2
150	1-(2-(4-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-4-(трифторметил)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,41 (с, 1H), 7,55 - 7,58 (м, 1H), 6,77 - 6,82 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,63 - 3,80 (м, 4H), 3,30 - 3,32 (м, 4H), 3,23 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 1,96 - 2,04 (м, 6H), 1,67 - 1,86 (м, 4H)	574,3
151	4-хлор-1-(5-(3-(піролідин-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,19 (с, 1H), 6,87 - 6,92 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 3,70 - 4,28 (м, 6H), 3,27 - 3,32 (м, 6H), 3,05 - 3,11 (м, 4H), 2,00 - 2,03 (м, 4H)	512,5

152	1-(2-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,45 - 7,56 (м, 2H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,83 - 3,87 (м, 2H), 3,68 - 3,73 (м, 2H), 3,09 (т, J = 1,8 Гц, 2H), 2,90 (с, 2H), 1,96 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,73 - 1,85 (м, 4H)	455,2
153	1-(2-(3-(трифторметокси)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 - 7,58 (м, 3H), 7,34 - 7,36 (м, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,84 - 3,87 (м, 2H), 3,60 - 3,71 (м, 2H), 3,28 - 3,20 (м, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,00 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,86 - 1,75 (м, 4H)	453,2
154	1-(2-(3-хлор-4-метилбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,35 - 3,38 (м, 2H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,84 - 3,89 (м, 2H), 3,66 - 3,71 (м, 2H), 3,32 - 3,40 (м, 2H), 3,22 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,05 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,88 - 1,75 (м, 4H)	417,2
155	1-(2-(3-метил-4-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,54 (м, 2H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,83 - 3,88 (м, 2H), 3,67 - 3,72 (м, 2H), 3,30 - 3,32 (м, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,03 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,88 - 1,74 (м, 4H)	451,3
156	1-(5-([1,1'-біфеніл]-3-ілметил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,50 - 7,64 (м, 3H), 7,33 - 7,49 (м, 4H), 7,11 - 7,33 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,63 - 4,37 (м, 6H), 3,33 - 3,42 (м, 2H), 2,97 - 3,18 (м, 4H)	417,2
157	1-(транс-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (м, 1H), 7,61 - 7,72 (м, 1H), 7,40 - 7,61 (м, 3H), 6,77 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,20 - 4,30 (м, 1H), 3,50 - 4,20 (м, 4H), 2,92 (с, 2H), 2,00 - 2,23 (м, 2H), 1,68 - 1,94 (м, 2H)	441,2 [M+NH ₄] ⁺

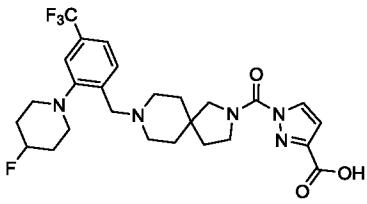
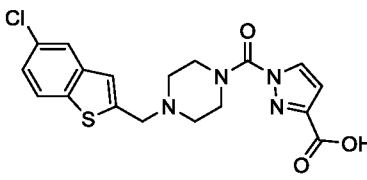
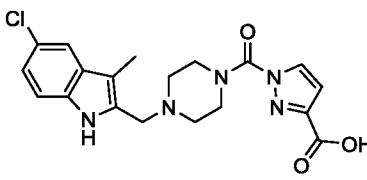
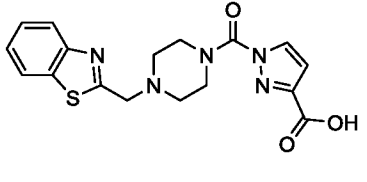
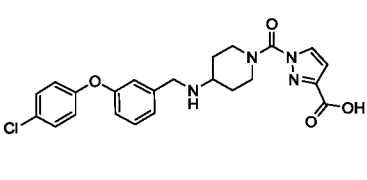
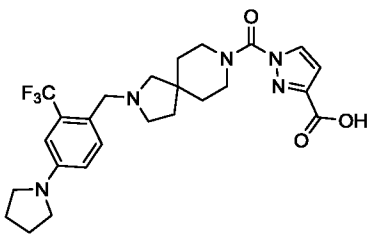
158	1-(транс-5-((3-(4-хлорфенокси)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (м, 1H), 7,28 - 7,43 (м, 3H), 7,06 - 7,19 (м, 1H), 6,87 - 7,03 (м, 4H), 6,75 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,43 - 4,32 (м, 5H), 2,90 (с, 2H), 1,99 - 2,18 (м, 2H), 1,70 - 1,91 (м, 2H)	504,2 [M+Na] ⁺
159	1-(транс-5-((2-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,27 - 7,41 (м, 1H), 6,77 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,22 - 4,37 (м, 1H), 3,47 - 4,19 (м, 4H), 2,94 (с, 2H), 2,45 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 1,99 - 2,23 (м, 2H), 1,77 - 1,91 (м, 2H)	460,2 [M+Na] ⁺
160	1-(4-((2-((2R,5S)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,17 (шир, 4H), 3,70 (шир, 2H), 3,11 - 3,28 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,01 - 2,21 (м, 4H), 1,87 (шир, 2H), 1,50 - 1,66 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 0,93 (д, J = 6,1 Гц, 6H)	522,3
161	1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,37 - 7,42 (м, 2H), 6,99 - 7,07 (м, 2H), 6,92 - 6,95 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,84 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,62 (с, 2H), 2,62 - 2,67 (м, 4H)	459,2
162	1-(2-(3,5-дихлорбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,48 - 7,51 (м, 3H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,82 - 3,88 (м, 2H), 3,70 - 3,78 (м, 2H), 3,20 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,05 (с, 2H), 1,99 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,86 - 1,74 (м, 4H)	437,1
163	1-(цис-5-(((1,1'-біфеніл]-3-ілметил)(метил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,69 - 7,82 (м, 1H), 7,60 - 7,63 (м, 2H), 7,46 - 7,60 (м, 2H), 7,30 - 7,42 (м, 3H), 6,69 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,00 (шир, 4H), 3,62 - 3,74 (м, 1H), 2,82 (шир, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,46 - 2,55 (м, 2H), 1,89 - 2,04 (м, 2H)	445,2

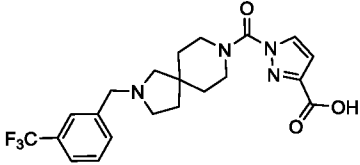
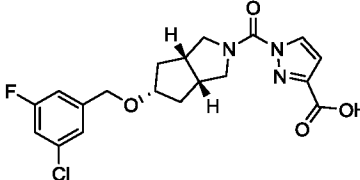
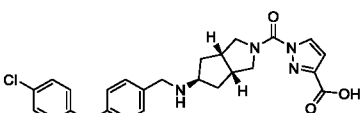
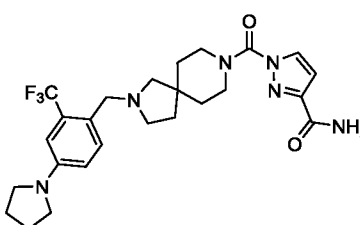
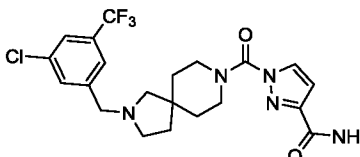
164	1-(цис-5-([1,1'-біфеніл]-3-ілокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,04 - 8,14 (с, 1H), 7,47 - 7,60 (м, 2H), 7,37 - 7,47 (м, 2H), 7,24 - 7,37 (м, 2H), 7,09 - 7,17 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,97 - 7,07 (т, J = 4,0 Гц, 1H), 6,77 - 6,87 (м, 1H), 6,64 - 6,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,92 - 5,02 (м, 1H), 3,70 - 4,44 (м, 4H), 2,90 (с, 2H), 2,23 - 2,40 (м, 2H), 1,81 - 2,00 (м, 2H)	435,3 [M+NH ₄] ⁺
165	1-(4-(2-хлор-4-морфолінобензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,27 - 7,33 (м, 1H), 6,89 - 6,96 (м, 2H), 6,78 - 6,82 (м, 1H), 6,67 (шир, 1H), 5,56 (шир, 1H), 3,84 - 3,88 (м, 8H), 3,63 (шир, 2H), 3,15 - 3,18 (м, 4H), 2,63 (шир, 4H)	433,2
166	1-(5-(4-хлор-3-(тетрагідро-1H-фуоро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,02 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,94 - 4,40 (м, 8H), 3,94 - 3,64 (м, 2H), 3,31 - 3,36 (м, 2H), 3,08 - 3,30 (м, 8H), 2,92 - 2,99 (м, 2H)	486,2
167	1-(4-(4-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,75 - 6,79 (м, 3H), 3,86 (шир, 4H), 3,68 (с, 2H), 3,28 - 3,32 (м, 4H), 2,65 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 2,02 - 2,06 (м, 4H)	452,2
168	1-(2-(3-хлор-4-(піролідин-1-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,31 (м, 1H), 6,95 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,84 - 3,89 (м, 2H), 3,72 - 3,68 (м, 2H), 3,37 - 3,45 (м, 6H), 3,22 (с, 2H), 2,05 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,01 - 1,95 (м, 4H), 1,83 - 1,75 (м, 4H)	472,2

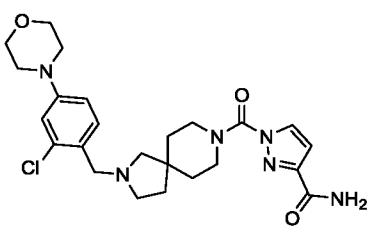
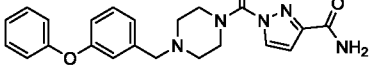
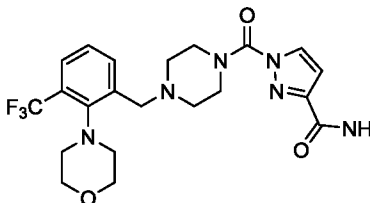
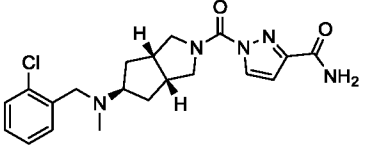
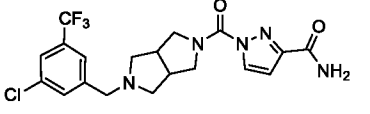
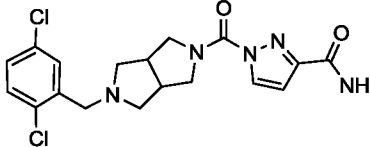
169	1-(2-(2-хлор-4-морфолінобензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,95 - 6,99 (м, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,81 - 3,88 (м, 6H), 3,72 - 3,62 (м, 2H), 3,45 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,32 - 3,33 (м, 2H), 3,21 - 3,24 (м, 4H), 2,06 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,89 - 1,78 (м, 4H)	488,2
170	1-(2-((3-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,88 (м, 3H), 7,68 - 7,66 (м, 2H), 7,51 - 7,48 (м, 2H), 7,39 - 7,43 (м, 1H), 6,77 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,81 (шир, 2H), 3,74 (шир, 2H), 2,86 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,70 (с, 2H), 1,85 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,82 - 1,73 (м, 4H)	513,3
171	1-(2-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,02 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,83 (шир, 2H), 3,72 (шир, 2H), 3,34 - 3,40 (м, 1H), 3,27 - 3,30 (м, 1H), 3,10 - 3,25 (м, 6H), 2,05 - 2,00 (м, 6H), 1,86 - 1,74 (м, 4H)	472,3
172	1-(транс-5-((3-метил-4-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 - 8,23 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,53 - 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 - 7,40 (м, 2H), 6,70 - 6,84 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,22 - 4,30 (м, 1H), 3,38 - 4,21 (м, 4H), 2,82 - 3,03 (с, 2H), 2,43 - 2,56 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 2,02 - 2,22 (м, 2H), 1,73 - 1,91 (м, 2H)	438,2
173	1-(4-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 - 7,12 (м, 2H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,65 (шир, 1H), 5,57 (шир, 1H), 3,84 (шир, 4H), 3,61 (с, 2H), 3,22 - 3,26 (м, 4H), 2,56 (шир, 4H), 1,93 - 2,00 (м, 4H)	451,2

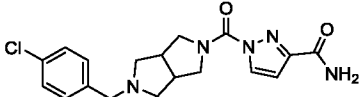
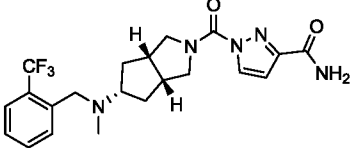
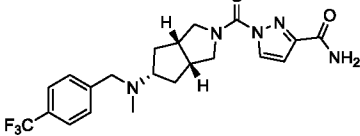
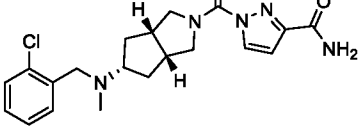
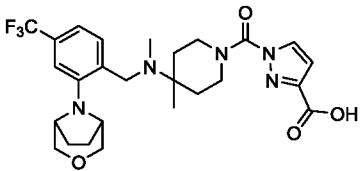
174	1-(1-(2-((піролідин-1-іл)-4-(трифторметил) бензил)-1,8- діазаспіро[4.5] декан-8- карбоніл)-1H- піразол-3- карбоксамід		δ 8,09 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 - 7,16 (м, 2H), 6,91 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,66 (шир, 1H), 5,53 (шир, 1H), 4,53 - 4,56 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,13 - 3,17 (м, 6H), 2,64 - 2,67 (м, 2H), 1,81 - 1,95 (м, 10H), 1,58 (шир, 2H)	505,3
175	1-(4-((4-(трифторметил) піридин-3- іл)метил)піпера- зин-1-карбоніл)- 1H-піразол-3- карбоксамід		δ 9,00 (с, 1H), 8,71 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,65 (шир, 1H), 5,50 (шир, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,76 (с, 2H), 2,60 - 2,63 (м, 4H)	383,2
176	1-(4-(метил(3-(трифторметил) бензил)аміно) піперидин-1- карбоніл)-1H- піразол-3- карбоксамід		δ 8,08 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 - 7,53 (м, 2H), 7,42 - 7,46 (м, 1H), 6,91 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,68 (шир, 1H), 5,56 (шир, 1H), 4,52 - 4,56 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,04 - 3,10 (м, 2H), 2,74 - 2,79 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,95 - 1,98 (м, 2H), 1,69 - 1,79 (м, 2H)	410,2
177	1-(4-(3-(піридазин-4- ілокси)бензил) піперазин-1- карбоніл)-1H- піразол-3- карбонова кислота		δ 8,80 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,09 - 8,10 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,62 - 7,67 (м, 1H), 7,50 - 7,54 (м, 2H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,69 - 6,73 (м, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,70 (с, 2H), 2,63 (т, J = 4,8 Гц, 4H)	409,2
178	1-(2-(3-хлор-5- фторбензил)-2,8- діазаспіро[4.5] декан-8- карбоніл)-1H- піразол-3- карбоксамід		δ 8,06 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,66 (шир, 1H), 5,46 (шир, 1H), 3,62 - 3,81 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 2,63 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,44 (с, 2H), 1,68 - 1,79 (м, 6H)	420,2
179	1-(4-(3-(піримідин-5- іл)бензил)піпе- разин-1- карбоніл)-1H- піразол-3- карбоксамід		δ 9,22 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 7,46 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,64 (шир, 1H), 5,44 (шир, 1H), 4,00 (шир, 4H), 3,67 (шир, 2H), 2,62 (шир, 4H)	392,2

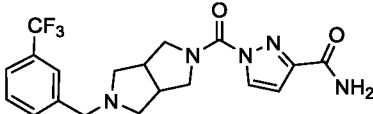
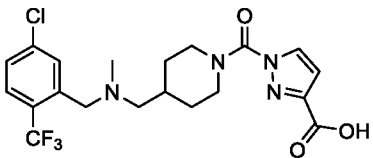
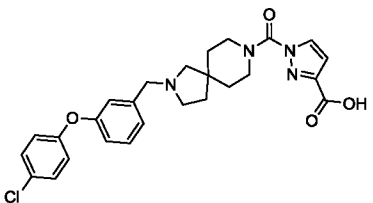
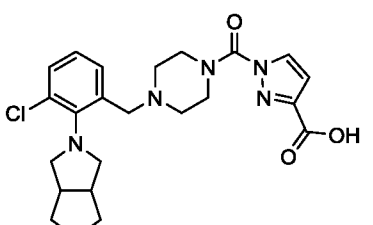
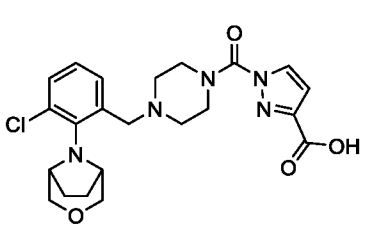
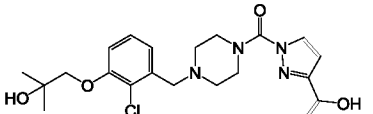
180	1-(1-(4-хлор-2-(піролідин-1-іл)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,10 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,70 (шир, 2H), 4,31 (шир, 2H), 3,05 - 3,24 (м, 8H), 2,15 - 2,41 (м, 4H), 1,90 - 2,10 (м, 6H), 1,77 - 1,82 (м, 2H)	472,3
181	1-(4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) d 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,25 - 7,33 (м, 4H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,66 (шир, 1H), 5,70 (шир, 1H), 3,74 - 3,84 (м, 4H), 3,53 (с, 2H), 2,53 - 2,56 (м, 4H)	348,0
182	1-(5-(4-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(DMSO-d ₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,61 - 7,73 (м, 2H), 7,42 - 7,60 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 3,43 - 4,16 (м, 6H), 2,85 (с, 2H), 2,53 - 2,60 (м, 2H), 2,41 - 2,51 (м, 2H)	408,2
183	1-(5-(4-хлорбензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,19 (с, 1H), 7,41 - 7,50 (м, 4H), 6,78 (с, 1H), 3,70 - 4,50 (м, 6H), 3,37 (с, 1H), 3,31 (с, 1H), 3,16 (с, 2H), 2,96 - 3,10 (м, 2H)	375,1
184	1-(транс-5-((2-хлорбензил)(метил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,52 - 7,65 (м, 1H), 7,43 - 7,52 (м, 1H), 7,28 - 7,43 (м, 2H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 - 4,30 (м, 5H), 3,42 - 3,75 (м, 2H), 2,75 - 3,08 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,00 - 2,25 (м, 4H)	403,2
185	1-(1-((6-(трифторметил)бензо[б]тіофен-2-іл)метил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (с, 1H), 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,84 - 7,87 (м, 1H), 7,54 - 7,61 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,53 - 4,57 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,09 - 3,32 (м, 2H), 2,88 - 2,92 (м, 2H), 1,92 - 2,03 (м, 4H), 1,83 - 1,90 (м, 2H), 1,57 - 1,62 (м, 2H)	493,0

186	1-(8-(2-(4-фторпіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		(Хлороформ-d) δ 8,20 (с, 1H), 7,79 - 7,82 (м, 1H), 7,40 - 7,43 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,78 - 4,94 (м, 1H), 4,36 (шир, 1H), 3,77 - 4,22 (м, 4H), 3,39 - 3,53 (м, 2H), 3,08 - 3,57 (м, 3H), 2,67 - 2,81 (м, 4H), 1,67 - 2,08 (м, 10H)	538,1
187	1-(4-((5-хлорбензо[b]тіюфен-2-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,09 - 8,15 (м, 1H), 7,64 - 7,85 (м, 2H), 7,18 - 7,33 (м, 2H), 6,80 - 6,89 (м, 1H), 3,78 - 4,02 (м, 6H), 2,61 - 2,78 (м, 4H)	405,4
188	1-(4-((5-хлор-3-метил-1H-індол-2-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		(DMSO-d ₆) δ 11,02 (с, 1H), 7,46 - 7,51 (м, 1H), 7,23 - 7,32 (м, 1H), 6,98 - 7,06 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,60 - 3,83 (м, 6H), 2,37 - 2,62 (м, 4H), 2,20 (с, 3H)	424,0 [M+Na] ⁺
189	1-(4-(бензо[d]тіазол-2-ілметил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 7,90 - 8,10 (м, 2H), 7,40 - 7,55 (м, 2H), 6,70 - 6,79 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,80 - 3,90 (м, 4H), 2,70 - 2,85 (м, 4H)	372,2
190	1-(4-((3-(4-хлорфенокси)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,37 - 7,63 (м, 3H), 7,24 - 7,26 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,93 - 7,06 (м, 3H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,51 - 4,70 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 3,01 - 3,32 (м, 4H), 2,14 - 2,24 (м, 2H), 1,60 - 1,91 (м, 2H)	455,1
191	1-(2-(4-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 - 7,60 (м, 1H), 6,76 - 6,85 (м, 3H), 4,33 (с, 2H), 3,73 - 3,84 (м, 2H), 3,57 - 3,71 (м, 2H), 3,328 - 3,46 (м, 6H), 3,14 - 3,22 (м, 2H), 2,01 - 2,10 (м, 6H), 1,81 - 1,87 (м, 4H)	506,3

192	1-(2-(3-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73 - 7,82 (м, 2H), 7,62 - 7,67 (м, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,82 (шир, 2H), 3,56 - 3,70 (м, 2H), 3,17 - 3,32 (м, 2H), 3,06 - 3,17 (м, 2H), 2,02 - 2,05 (м, 2H), 1,80 - 1,96 (м, 4H)	437,2
193	1-(цис-5-((3-хлор-5-фторбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,03 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,03 - 7,06 (м, 1H), 6,97 - 6,99 (м, 1H), 6,69 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,15 - 4,35 (м, 1H), 4,07 - 4,12 (м, 2H), 3,07 - 3,96 (м, 2H), 2,80 (шир, 2H), 2,12 - 2,19 (м, 2H), 1,78 - 1,82 (м, 2H)	430,1 [M+Na] ⁺
194	1-(транс-5-((4-(4-хлорфенокси)бензил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,35 - 7,38 (м, 2H), 6,97 - 7,06 (м, 4H), 6,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,82 - 3,87 (м, 5H), 2,98 (шир, 2H), 2,17 - 2,20 (м, 2H), 2,01 - 2,03 (м, 2H)	481,2
195	1-(2-(4-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,48 (шир, 1H), 6,89 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,66 (шир, 2H), 5,43 (шир, 1H), 3,65 - 3,71 (м, 6H), 3,30 (т, J = 6,6 Гц, 4H), 2,64 (шир, 2H), 2,44 (шир, 2H), 2,03 (т, J = 6,6 Гц, 4H), 1,72 (шир, 6H)	505,3
196	1-(2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 - 7,65 (м, 3H), 6,91 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,68 (шир, 1H), 5,55 (шир, 1H), 3,51 - 3,91 (м, 6H), 2,65 - 2,77 (м, 2H), 2,47 (с, 2H), 1,75 - 1,76 (м, 6H)	470,2

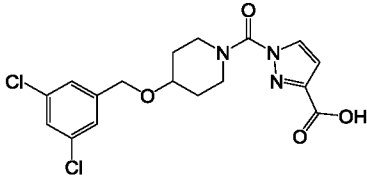
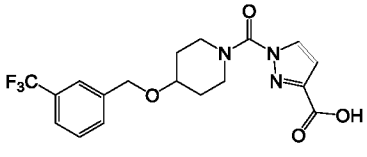
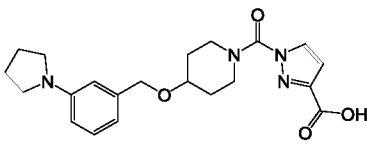
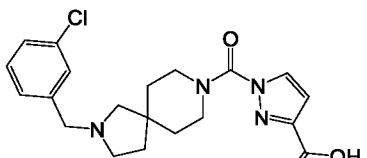
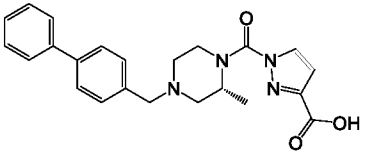
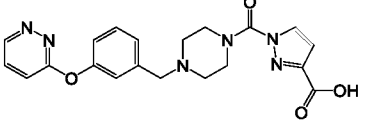
197	1-(2-(2-хлор-4-морфолінобензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,27 (шир, 1H), 6,87 - 6,91 (м, 2H), 6,79 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,66 (шир, 1H), 5,46 (шир, 1H), 3,83 - 3,86 (м, 4H), 3,64 - 3,77 (м, 6H), 3,13 - 3,17 (м, 4H), 2,69 (шир, 2H), 2,51 (шир, 2H), 1,73 (шир, 6H)	487,3
198	1-(4-(3-феноксибензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,09 (с, 1H), 7,26 - 7,37 (м, 3H), 6,69 - 7,13 (м, 7H), 6,66 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,82 (м, 4H), 3,54 (м, 2H), 2,54 -2,57 (м, 4H)	406,2
199	1-(4-(2-морфоліно-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,10 - 8,12 (м, 1H), 7,79 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,32 (м, 1H), 6,88 - 6,91 (м, 1H), 6,75 (шир, 1H), 6,23 - 6,41 (м, 1H), 3,76 - 3,86 (м, 8H), 3,68 (с, 2H), 3,36 - 3,42 (м, 2H), 2,78 - 2,86 (м, 2H), 2,60 - 2,61 (м, 4H)	467,0
200	1-(транс-5-((2-хлорбензил)(метил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,25 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,40 - 7,60 (м, 1H), 7,36 - 7,40 (м, 1H), 7,17 - 7,22 (м, 2H), 6,92 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,58 - 6,80 (м, 1H), 5,45 - 5,80 (м, 1H), 3,40 - 4,32 (м, 6H), 2,72 - 3,36 (м, 3H), 1,82 - 2,39 (м, 7H)	402,2
201	1-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,26 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,36 - 7,56 (м, 3H), 7,90 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,00 - 4,30 (шир, 2H), 3,70 - 4,00 (шир, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,60 (с, 4H)	442,2
202	1-(5-(2,5-дихлорбензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,26 (с, 1H), 7,50 - 7,56 (м, 1H), 7,28 - 7,30 (м, 1H), 7,10 - 7,20 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,60 - 6,80 (м, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,00 - 4,20 (шир, 2H), 3,70 - 4,00 (м, 4H), 2,90 - 3,10 (шир, 2H), 2,70 (с, 4H)	407,9

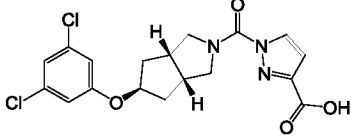
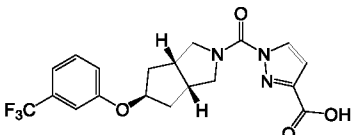
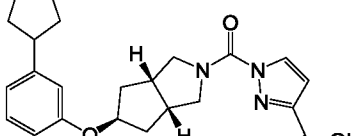
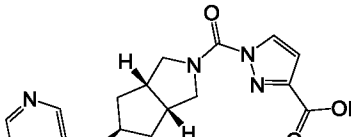
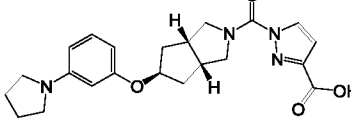
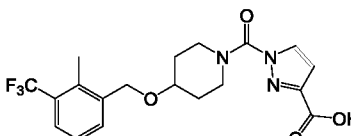
203	1-(5-(4-хлорбензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,25 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,20 - 7,30 (м, 4H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,63 - 4,40 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,58 (с, 4H)	374,0
204	1-(цис-5-(метил(2-(трифторметил)бензил)аміно)октагідропента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,25 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,73 (шир, 1H), 5,88 (шир, 1H), 3,91 (шир, 4H), 3,57 (с, 2H), 2,87 - 2,98 (м, 1H), 2,73 (шир, 2H), 2,17 - 2,26 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,49 - 1,59 (м, 2H)	436,0
205	1-(цис-5-(метил(4-(трифторметил)бензил)аміно)октагідропента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,25 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,75 (шир, 1H), 6,18 (шир, 1H), 3,68 - 4,11 (м, 6H), 2,94 - 3,02 (м, 1H), 2,73 (шир, 2H), 2,14 - 2,22 (м, 5H), 1,52 (шир, 2H)	436,2
206	1-(цис-5-((2-хлорбензил)(метил)аміно)октагідропента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,25 (с, 1H), 7,47 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,33 - 7,36 (м, 1H), 7,15 - 7,26 (м, 2H), 6,89 - 6,90 (м, 1H), 6,71 (шир, 1H), 5,70 (шир, 1H), 3,95 (шир, 4H), 3,63 (с, 2H), 2,97 - 3,02 (м, 1H), 2,73 (шир, 2H), 2,18 - 2,27 (м, 5H), 1,60 (шир, 2H)	402,1
207	1-(4-((2-(3-окса-8-азабікло[3.2.1]октан-8-іл)-4-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		(DMSO-d ₆) δ 8,22 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,86 - 7,89 (м, 1H), 7,32 - 7,35 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,58 - 3,81 (м, 12H), 1,80 - 2,09 (м, 9H), 1,52 - 1,59 (м, 2H), 1,06 (с, 3H)	536,5

208	1-(5-(3-(трифторметил)бензил)октагидропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,24 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,40 - 7,70 (м, 4H), 8,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,60 - 6,80 (м, 1H), 5,46 - 5,60 (м, 1H), 4,00 - 4,20 (шир, 2H), 3,60 - 4,00 (м, 4H), 3,00 (с, 2H), 2,60 (с, 4H)	408,0
209	1-(4-(((5-хлор-2-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)метил)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,43 (м, 1H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,39 - 4,42 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,09 - 3,15 (м, 2H), 2,33 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,90 - 1,93 (м, 3H), 1,22 - 1,32 (м, 2H)	459,1
210	1-(2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,02 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,40 - 7,45 (м, 1H), 7,24 - 7,33 (м, 3H), 7,16 - 7,18 (м, 1H), 7,04 - 7,11 (м, 1H), 6,96 - 7,01 (м, 2H), 6,72 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,74 - 3,83 (м, 2H), 3,64 - 3,68 (м, 2H), 3,27 - 3,34 (м, 2H), 3,07 - 3,13 (м, 2H), 1,97 - 2,02 (м, 2H), 1,71 - 1,82 (м, 4H)	495,2
211	1-(4-(3-хлор-2-(тетрагідро-1H-фуоро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,03 - 8,14 (м, 1H), 7,26 - 7,43 (м, 2H), 7,13 - 7,24 (м, 1H), 6,68 - 6,82 (м, 1H), 3,62 - 4,05 (м, 12H), 2,90 - 3,09 (м, 4H), 2,74 - 2,90 (м, 4H)	460,1
212	1-(4-(2-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-3-хлорбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,03 - 8,14 (м, 1H), 7,34 - 7,42 (м, 1H), 7,15 - 7,24 (м, 1H), 6,83 - 6,94 (м, 1H), 6,77 - 6,83 (м, 1H), 3,98 - 4,12 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,75 - 3,88 (м, 6H), 3,54 - 3,67 (м, 2H), 2,54 - 3,73 (м, 4H), 2,01 - 2,24 (м, 4H)	460,3
213	1-(4-(2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,85 - 3,82 (м, 6H), 3,73 (с, 2H), 2,68 - 2,64 (м, 4H), 1,36 (с, 6H)	437,1

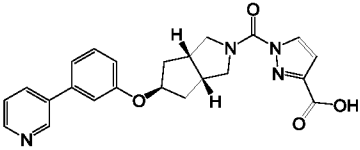
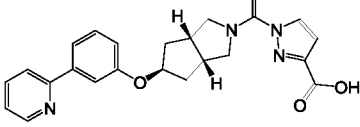
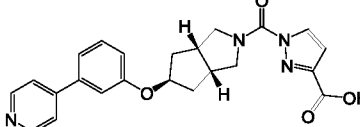
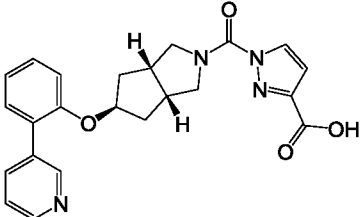
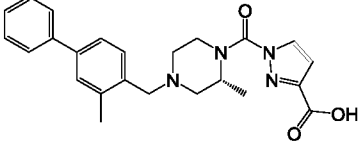
214	(R)-1-(4-(2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,84 (шир, 1H), 4,30 - 4,26 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,51 - 3,42 (м, 1H), 2,91 - 2,86 (м, 1H), 2,80 - 2,76 (м, 1H), 2,46 - 2,41 (м, 1H), 2,34 - 2,25 (м, 1H), 1,44 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,36 (с, 6H)	451,1
215	(S)-1-(4-(2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,04 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,70 (шир, 1H), 4,34 - 4,29 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,46 - 3,41 (м, 1H), 2,89 - 2,86 (м, 1H), 2,79 - 2,75 (м, 1H), 2,45 - 2,40 (м, 1H), 2,33 - 2,24 (м, 1H), 1,44 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,36 (с, 6H)	451,1
216	(R)-1-(4-(2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,24 - 7,20 (м, 1H), 7,15 - 7,13 (м, 1H), 6,92 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,89 - 6,86 (м, 1H), 6,69 (шир, 1H), 5,63 (шир, 1H), 4,65 (шир, 1H), 4,28 - 4,23 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,71 - 3,60 (м, 2H), 3,54 - 3,44 (м, 1H), 2,93 - 2,89 (м, 1H), 2,80 - 2,76 (м, 1H), 2,48 - 2,43 (м, 2H), 2,37 - 2,28 (м, 1H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,41 (с, 6H)	450,2
217	1-(9-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-3,9-діазаспіро[5.5]ундекан-3-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 - 3,74 (м, 6H), 2,61 - 2,56 (м, 4H), 1,70 - 1,64 (м, 8H)	485,5

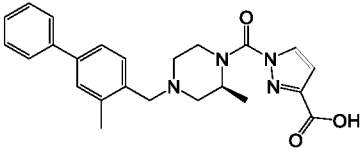
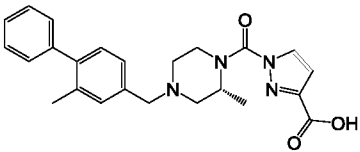
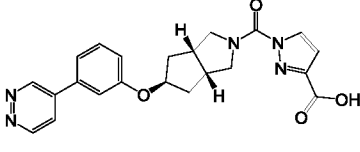
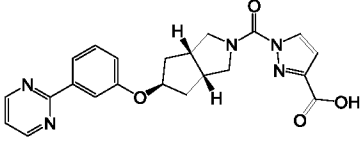
218	1-(транс-5-(м-толілокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,12 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,79 - 6,65 (м, 4H), 5,02 - 4,98 (м, 1H), 4,35 - 3,51 (м, 4H), 2,98 (шир, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,21 - 2,11 (м, 2H), 2,01 - 1,91 (м, 2H)	356,1
219	1-(транс-5-(3-циклопропілфенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (шир, 1H), 7,09 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,64 - 6,55 (м, 3H), 4,98 - 4,92 (м, 1H), 4,28 - 3,51 (м, 4H), 2,96 (шир, 2H), 2,18 - 2,08 (м, 2H), 2,01 - 1,89 (м, 2H), 1,88 - 1,79 (м, 1H), 0,95 - 0,88 (м, 2H), 0,68 - 0,61 (м, 2H)	404,1 [M+Na] ⁺
220	1-(транс-5-(3-ізопропілфенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,15 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,81 - 6,65 (м, 4H), 5,02 - 4,98 (м, 1H), 4,43 - 3,48 (м, 4H), 2,98 (шир, 2H), 2,88 - 2,81 (м, 1H), 2,21 - 2,11 (м, 2H), 2,01 - 1,91 (м, 2H), 1,23 (д, J = 6,9 Гц, 6H)	384,2
221	1-(транс-5-(2-ізопропілфенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 - 7,01 (м, 1H), 6,85 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,05 - 4,97 (м, 1H), 4,29 - 3,52 (м, 4H), 3,28 - 3,22 (м, 1H), 2,97 (шир, 2H), 2,24 - 2,15 (м, 2H), 2,01 - 1,91 (м, 2H), 1,18 (д, J = 7,2 Гц, 6H)	406,2 [M+Na] ⁺
222	1-(транс-5-(3-хлор-5-фторфенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,82 - 6,58 (м, 4H), 5,08 - 4,98 (м, 1H), 4,51 - 3,38 (м, 4H), 3,11 - 2,88 (м, 2H), 2,24 - 2,09 (м, 2H), 2,07 - 1,91 (м, 2H)	416,0 [M+Na] ⁺
223	1-(2-(2,5-диметилбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,04 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,13 - 7,05 (м, 2H), 6,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,90 - 3,84 (м, 2H), 3,71 - 3,68 (м, 2H), 3,07 - 3,02 (м, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,38 - 2,32 (м, 6H), 1,93 - 1,88 (м, 2H), 1,84 - 1,71 (м, 4H)	397,2

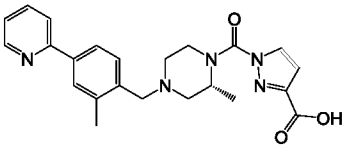
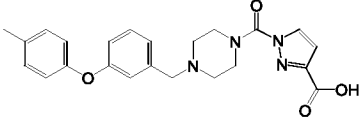
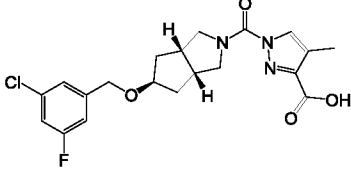
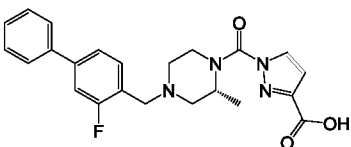
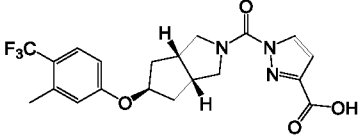
224	1-(4-((3,5-дихлорбензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,04 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,33 (с, 3H), 6,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,07 - 4,01 (м, 2H), 3,79 - 3,72 (м, 1H), 3,66 - 3,58 (м, 2H), 2,07 - 1,98 (м, 2H), 1,82 - 1,81 (м, 2H)	396,1 [M-H] ⁻
225	1-(4-((3-(трифторметил)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 - 7,63 (м, 2H), 7,56 - 7,50 (м, 2H), 6,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,06 - 4,04 (м, 2H), 3,82 - 3,73 (м, 1H), 3,64 - 3,56 (м, 2H), 2,09 - 2,01 (м, 2H), 1,84 - 1,73 (м, 2H)	396,1 [M-H] ⁻
226	1-(4-((3-(піролідин-1-іл)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,03 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,62 - 6,58 (м, 2H), 6,50 - 6,48 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,05 (шир, 2H), 3,76 - 3,71 (м, 1H), 3,59 (шир, 2H), 3,31 - 3,23 (м, 4H), 2,04 - 1,96 (м, 6H), 1,80 - 1,70 (м, 2H)	399,2
227	1-(2-(3-хлорбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,04 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,47 - 7,39 (м, 3H), 6,74 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,80 (шир, 2H), 3,66 (шир, 2H), 3,34 - 3,30 (м, 2H), 3,12 (шир, 2H), 2,01 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,84 - 1,73 (м, 4H)	403,2
228	(R)-1-(4-([1,1'-біфеніл]-4-ілметил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 - 7,59 (м, 4H), 7,47 - 7,40 (м, 4H), 7,35 - 7,29 (м, 1H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 - 4,63 (м, 1H), 4,32 - 4,28 (м, 1H), 3,74 - 3,70 (м, 1H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,54 - 3,46 (м, 1H), 3,07 - 2,96 (м, 1H), 2,88 - 2,84 (м, 1H), 2,48 - 2,33 (м, 2H), 1,46 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	405,2
229	1-(4-(3-(піридазин-3-ілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,93 - 8,91 (м, 1H), 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,76 - 7,72 (м, 1H), 7,47 - 7,39 (м, 2H), 7,31 - 7,26 (м, 2H), 7,16 - 7,12 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,88 (шир, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,70 (т, J = 4,5 Гц, 4H)	409,2

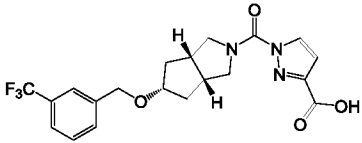
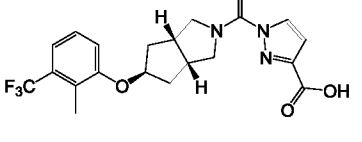
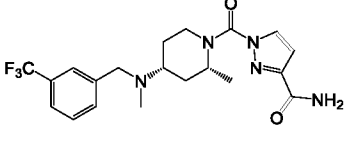
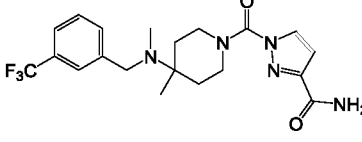
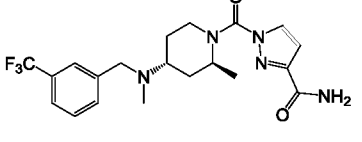
230	1-(транс-5-(3,5-дихлорфенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,97 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,08 - 5,01 (м, 1H), 4,62 - 3,42 (м, 4H), 3,18 - 2,88 (м, 2H), 2,24 - 2,11 (м, 2H), 2,10 - 1,89 (м, 2H)	432,0 [M+Na] ⁺
231	1-(транс-5-(3-(трифторметил)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,19 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 - 7,42 (м, 1H), 7,28 - 7,11 (м, 3H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,13 - 5,04 (м, 1H), 4,38 - 3,51 (м, 4H), 3,08 - 2,96 (м, 2H), 2,29 - 2,11 (м, 2H), 2,11 - 1,94 (м, 2H)	431,8 [M+Na] ⁺
232	1-(транс-5-(3-циклопентилфенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,21 - 7,03 (м, 1H), 6,87 - 6,63 (м, 4H), 5,10 - 4,91 (м, 1H), 4,43 - 3,40 (м, 4H), 3,06 - 2,83 (м, 3H), 2,24 - 1,38 (м, 12H)	432,1 [M+Na] ⁺
233	1-(транс-5-((4-(трифторметил)піридин-3-іл)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,57 (с, 1H), 8,33 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,38 - 5,31 (м, 1H), 4,35 - 3,48 (м, 4H), 3,01 (шир, 2H), 2,28 - 2,18 (м, 2H), 2,11 - 2,01 (м, 2H)	411,1
234	1-(транс-5-(3-(піролідин-1-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,11 - 6,95 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,23 - 6,10 (м, 2H), 6,06 (т, J = 4,4 Гц, 1H), 5,00 - 4,95 (м, 1H), 4,30 - 3,47 (м, 4H), 3,28 - 3,16 (м, 4H), 3,03 - 2,82 (м, 2H), 2,27 - 2,08 (м, 2H), 2,07 - 1,87 (м, 6H)	411,1
235	1-(4-((2-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,58 (м, 2H), 7,32 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,03 (шир, 2H), 3,84 - 3,77 (м, 1H), 3,67 - 3,54 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,09 - 2,01 (м, 2H), 1,84 - 1,73 (м, 2H)	410,1 [M-H] ⁻

236	1-(4-((4-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,50 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,04 (шир, 2H), 3,79 - 3,72 (м, 1H), 3,62 (шир, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,07 - 1,99 (м, 2H), 1,82 - 1,71 (м, 2H)	412,1
237	1-(4-(3-(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,10 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,50 (м, 1H), 7,44 - 7,39 (м, 1H), 7,37 - 7,32 (м, 1H), 7,28 - 7,27 (м, 1H), 6,91 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,69 (шир, 1H), 5,60 (шир, 1H), 4,03 - 3,85 (м, 8H), 3,60 (с, 2H), 2,58 (шир, 4H), 2,25 - 2,18 (м, 2H), 1,73 - 1,70 (м, 3H)	414,2
238	1-(2-(5-хлор-2-метилбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,03 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,22 - 7,16 (м, 2H), 6,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,82 (с, 4H), 3,71 - 3,69 (м, 2H), 2,87 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,85 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 1,77 - 1,70 (м, 4H)	417,2
239	1-(транс-5-([1,1'-біфеніл]-2-ілокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 (с, 1H), 7,55 - 7,45 (м, 2H), 7,45 - 7,33 (м, 2H), 7,33 - 7,21 (м, 3H), 7,11 - 6,97 (м, 2H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,04 - 4,93 (м, 1H), 4,23 - 3,50 (м, 4H), 2,77 (шир, 2H), 2,24 - 2,03 (м, 2H), 1,95 - 1,73 (м, 2H)	439,8 [M+Na] ⁺
240	1-(транс-5-([1,1'-біфеніл]-4-ілокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 (с, 1H), 7,64 - 7,47 (м, 4H), 7,47 - 7,35 (м, 2H), 7,35 - 7,20 (м, 1H), 7,03 - 6,91 (м, 2H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,13 - 5,01 (м, 1H), 4,39 - 3,46 (м, 4H), 3,00 (шир, 2H), 2,34 - 2,11 (м, 2H), 2,11 - 1,89 (м, 2H)	439,8 [M+Na] ⁺

241	1-(транс-5-(3-(піридин-3-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		(DMSO-d ₆) δ 8,89 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,62 - 8,50 (м, 1H), 8,25 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,15 - 8,01 (м, 1H), 7,57 - 7,35 (м, 2H), 7,32 - 7,26 (м, 2H), 7,06 - 6,90 (м, 1H), 6,74 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 5,20 - 5,03 (м, 1H), 4,29 - 3,29 (м, 4H), 3,00 - 2,80 (м, 2H), 2,14 - 1,90 (м, 4H)	419,2
242	1-(транс-5-(3-(піридин-2-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,61 - 8,55 (м, 1H), 8,15 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,91 - 7,78 (м, 2H), 7,47 - 7,42 (м, 2H), 7,38 - 7,31 (м, 2H), 6,99 - 6,95 (м, 1H), 6,73 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,13 - 5,08 (м, 1H), 4,38 - 3,51 (м, 4H), 2,98 (шир, 2H), 2,25 - 2,15 (м, 2H), 2,05 - 1,95 (м, 2H)	418,8
243	1-(транс-5-(3-(піридин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,52 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 8,16 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 7,35 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 6,97 - 6,93 (м, 1H), 6,75 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 5,05 - 4,98 (м, 1H), 4,31 - 3,79 (м, 4H), 2,92 (шир, 2H), 2,41 - 2,28 (м, 2H), 1,92 (д, J = 13,6 Гц, 2H)	419,1
244	1-(транс-5-(2-(піридин-3-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,64 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,47 - 8,41 (м, 1H), 8,16 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,00 - 7,93 (м, 1H), 7,49 - 7,42 (м, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 2H), 7,11 - 7,01 (м, 2H), 6,76 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,07 - 5,01 (м, 1H), 4,19 - 3,52 (м, 4H), 2,78 (шир, 2H), 2,17 - 2,02 (м, 2H), 1,96 - 1,82 (м, 2H)	419,0
245	(R)-1-(2-метил-4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 - 7,59 (м, 2H), 7,45 - 7,38 (м, 4H), 7,34 - 7,29 (м, 2H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,66 (шир, 1H), 4,27 - 4,23 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,51 - 3,41 (м, 1H), 2,93 - 2,89 (м, 1H), 2,83 - 2,79 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,45 - 2,40 (м, 1H), 2,31 - 2,23 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	419,3

246	(S)-1-(2-метил-4-((3-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 - 7,58 (м, 2H), 7,43 - 7,37 (м, 4H), 7,33 - 7,28 (м, 2H), 6,81 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,64 (шир, 1H), 4,26 - 4,21 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,50 - 3,40 (м, 1H), 2,91 - 2,87 (м, 1H), 2,81 - 2,77 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,43 - 2,31 (м, 1H), 2,30 - 2,22 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	419,3
247	(R)-1-(2-метил-4-((2-метил-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,45 - 7,42 (м, 2H), 7,40 - 7,25 (м, 5H), 7,18 - 7,16 (м, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,72 (шир, 1H), 4,36 - 4,32 (м, 1H), 3,68 - 3,47 (м, 3H), 2,99 - 2,95 (м, 1H), 2,88 - 2,84 (м, 1H), 2,45 - 2,40 (м, 1H), 2,37 - 2,33 (м, 1H), 2,30 - 2,26 (м, 3H), 1,43 (д, J = 6,8 Гц, 3H)	419,5
248	1-(транс-5-(3-(піридазин-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,55 - 9,48 (м, 1H), 9,24 - 9,17 (м, 1H), 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,01 - 7,96 (м, 1H), 7,52 - 7,43 (м, 1H), 7,41 - 7,31 (м, 2H), 7,11 - 7,05 (м, 1H), 6,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,17 - 5,08 (м, 1H), 4,41 - 3,53 (м, 4H), 3,01 (шир, 2H), 2,28 - 2,12 (м, 2H), 2,09 - 1,96 (м, 2H)	419,9
249	1-(транс-5-(3-(піримідин-2-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,80 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 8,16 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,96 - 7,91 (м, 2H), 7,41 - 7,31 (м, 2H), 7,07 - 7,01 (м, 1H), 6,74 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,15 - 5,08 (м, 1H), 4,35 - 3,53 (м, 4H), 3,01 (шир, 2H), 2,25 - 2,15 (м, 2H), 2,06 - 1,97 (м, 2H)	419,8

250	(R)-1-(2-метил-4-(2-метил-4-(піридин-2-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,59 - 8,57 (м, 1H), 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,88 - 7,82 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,71 - 7,68 (м, 1H), 7,40 - 7,32 (м, 2H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,68 (шир, 1H), 4,30 - 4,25 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,45 - 3,44 (м, 1H), 2,89 - 2,85 (м, 1H), 2,78 - 2,74 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,41 - 2,36 (м, 1H), 2,28 - 2,24 (м, 1H), 1,40 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	420,5
251	1-(4-(3-(п-толілокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,31 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,17 - 7,02 (м, 3H), 7,02 - 7,01 (м, 1H), 6,91 - 6,86 (м, 3H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,88 (шир, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,75 (т, J = 5,1 Гц, 4H), 2,31 (с, 3H)	421,2
252	1-(транс-5-((3-хлор-5-фторбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 7,95 - 7,86 (м, 1H), 7,23 - 7,17 (шир, 1H), 7,13 - 6,98 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,27 - 4,16 (м, 1H), 4,16 - 3,41 (м, 4H), 2,99 - 2,80 (шир, 2H), 2,26 (д, J = 0,9 Гц, 3H), 2,19 - 2,01 (м, 2H), 1,87 - 1,71 (м, 2H)	443,8 [M+Na] ⁺
253	(R)-1-(4-((3-фтор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,61 (м, 2H), 7,56 - 7,51 (м, 1H), 7,47 - 7,42 (м, 3H), 7,38 - 7,33 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,65 (шир, 1H), 4,28 - 4,23 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,54 - 3,45 (м, 1H), 2,96 - 2,81 (м, 2H), 2,46 - 2,27 (м, 2H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	423,2
254	1-(транс-5-(3-метил-4-(трифторметил)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,92 - 6,84 (м, 1H), 6,84 - 6,78 (м, 1H), 6,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,11 - 5,01 (м, 1H), 4,39 - 3,50 (м, 4H), 3,06 - 2,85 (м, 2H), 2,48 - 2,33 (м, 3H), 2,27 - 2,09 (м, 2H), 2,09 - 1,92 (м, 2H)	445,8 [M+Na] ⁺

255	1-(транс-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 - 7,96 (м, 1H), 7,68 - 7,41 (м, 4H), 6,78 - 6,62 (м, 1H), 4,60 - 4,48 (м, 2H), 4,40 - 3,66 (м, 5H), 2,98 - 2,67 (м, 2H), 2,29 - 2,05 (м, 2H), 1,91 - 1,68 (м, 2H)	423,8
256	1-(транс-5-(2-метил-3-(трифторметил)феноксид)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,27 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 2H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,13 - 5,08 (м, 1H), 4,38 - 3,56 (м, 4H), 3,02 (шир, 2H), 2,96 (д, J = 1,4 Гц, 3H), 2,28 - 2,15 (м, 2H), 2,08 - 1,96 (м, 2H)	441,2 [M+NH ₄] ⁺
257	1-((2R,4R)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53 - 7,51 (м, 2H), 7,46 - 7,41 (м, 1H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,68 (шир, 1H), 5,67 (шир, 1H), 4,30 - 4,21 (м, 1H), 4,14 - 4,07 (м, 1H), 3,64 (шир, 2H), 3,52 - 3,42 (м, 1H), 2,81 (шир, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,07 - 2,03 (м, 2H), 1,81 - 1,67 (м, 2H), 1,49 (д, J = 6,3 Гц, 3H)	424,2
258	1-(4-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		δ 8,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 - 7,67 (м, 2H), 7,56 - 7,51 (м, 2H), 6,88 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,94 - 3,82 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,15 - 2,08 (м, 5H), 1,75 - 1,68 (м, 2H), 1,15 (с, 3H)	446,1 [M+Na] ⁺
259	1-((2S,4R)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,42 (м, 4H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,70 (шир, 1H), 5,94 (шир, 1H), 4,88 - 4,86 (м, 1H), 4,43 - 4,39 (м, 1H), 3,68 (шир, 2H), 3,23 - 3,15 (м, 1H), 3,02 (шир, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,24 - 1,63 (м, 4H), 1,37 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	424,2

260	1-((2R,4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,41 (м, 4H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,70 (шир, 1H), 5,91 (шир, 1H), 4,88 - 4,84 (м, 1H), 4,43 - 4,38 (м, 1H), 3,66 (шир, 2H), 3,23 - 3,15 (м, 1H), 3,03 - 3,00 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,98 - 1,83 (м, 3H), 1,76 - 1,62 (м, 1H), 1,65 (д, J = 5,4 Гц, 3H)	424,2
261	1-(транс-5-(3-(тіазол-2-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,24 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (м, 2H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,04 - 6,98 (м, 1H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,17 - 5,06 (м, 1H), 4,31 - 3,58 (м, 4H), 3,11 - 2,88 (м, 2H), 2,28 - 2,12 (м, 2H), 2,10 - 1,97 (м, 2H)	425,1
262	1-(транс-5-(3-(тіазол-5-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,95 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 1H), 7,18 - 7,12 (м, 1H), 7,11 - 7,08 (м, 1H), 6,87 - 6,83 (м, 1H), 6,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,01 - 4,96 (м, 1H), 4,41 - 3,65 (м, 4H), 2,91 (шир, 2H), 2,42 - 2,28 (м, 2H), 1,90 (д, J = 13,6 Гц, 2H)	425,1
263	1-(4-(4-фтор-3-феноксибензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,35 - 7,26 (м, 2H), 7,23 - 7,15 (м, 3H), 7,11 - 7,06 (м, 1H), 7,96 - 7,94 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,73 - 3,62 (м, 2H), 2,88 - 2,61 (м, 4H)	425,5
264	1-(4-(3-((3-фторпіридин-2-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,90 - 7,87 (м, 1H), 7,70 - 7,64 (м, 1H), 7,40 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,17 - 7,12 (м, 1H), 7,11 - 7,06 (м, 1H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (шир, 4H), 3,76 (с, 2H), 2,77 - 2,74 (м, 4H)	426,3

265	1-(4-(3-((5-фторпіридин-3-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,22 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,23 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,05 - 7,01 (м, 1H), 6,73 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,60 (с, 2H), 2,65 - 2,51 (м, 4H)	426,3
266	1-(4-(3-((5-фторпіридин-2-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05 - 8,00 (м, 1H), 7,72 - 7,62 (м, 1H), 7,43 - 7,32 (м, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 7,15 - 7,14 (м, 1H), 7,07 - 6,98 (м, 2H), 6,88 - 6,79 (м, 1H), 3,91 (шир, 4H), 3,83 - 3,79 (м, 2H), 2,81 (шир, 4H)	426,3
267	1-(транс-5-(3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,10 (м, 1H), 6,85 - 6,67 (м, 4H), 5,12 - 4,95 (м, 1H), 4,46 - 3,42 (м, 8H), 3,03 - 2,87 (шир, 2H), 2,84 - 2,68 (м, 1H), 2,30 - 2,08 (м, 2H), 2,07 - 1,90 (м, 2H), 1,90 - 1,71 (м, 4H)	448,1 [M+Na] ⁺
268	1-(транс-5-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,21 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,21 - 7,11 (м, 2H), 6,93 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 6,81 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,08 - 5,01 (м, 1H), 4,29 - 3,52 (м, 8H), 3,28 - 3,11 (м, 1H), 3,01 (шир, 2H), 2,28 - 2,12 (м, 2H), 2,07 - 1,93 (м, 2H), 1,88 - 1,66 (м, 4H)	448,2 [M+Na] ⁺
269	1-(4-(3-хлор-5-(піримідин-5-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,16 (с, 1H), 9,08 (с, 2H), 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,88 (шир, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,67 (т, J = 4,8 Гц, 4H)	427,1
270	4-хлор-1-(4-(3-(піримідин-5-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,84 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,33 - 8,29 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,54 - 7,45 (м, 2H), 7,38 - 7,34 (м, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,67 (с, 2H), 2,63 - 2,59 (м, 4H)	427,3

271	(S)-1-(4-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (м, 3H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,64 (шир, 1H), 5,52 (шир, 1H), 4,65 (шир, 1H), 4,31 - 4,27 (м, 1H), 3,63 - 3,47 (м, 3H), 2,88 - 2,84 (м, 1H), 2,69 - 2,65 (м, 1H), 2,38 - 2,24 (м, 2H), 1,51 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	430,1
272	(R)-1-(4-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (м, 3H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,65 (шир, 1H), 5,61 (шир, 1H), 4,66 - 4,64 (м, 1H), 4,31 - 4,27 (м, 1H), 3,63 - 3,55 (м, 1H), 3,54 - 3,46 (м, 2H), 2,88 - 2,84 (м, 1H), 2,69 - 2,65 (м, 1H), 2,38 - 2,24 (м, 2H), 1,51 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	430,1
273	1-(транс-5-(((1,1'-біфеніл)-3-ілметил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		(DMSO-d ₆) δ 8,25 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,76 - 7,66 (м, 2H), 7,62 - 7,59 (м, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 5H), 6,75 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 3,97 (с, 4H), 3,56 (шир, 3H), 2,87 (шир, 2H), 1,89 (д, J = 5,1 Гц, 4H)	431,2
274	1-(4-(4-хлор-3-(тіазол-2-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 - 8,09 (м, 2H), 7,95 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,56 - 7,53 (м, 1H), 7,49 - 7,45 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,71 (с, 2H), 2,68 (шир, 4H)	432,4
275	1-(4-((3-хлор-5-(трифторметил)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63 - 7,61 (м, 2H), 6,76 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,08 (шир, 2H), 3,84 - 3,78 (м, 1H), 3,68 - 3,65 (м, 2H), 2,10 - 2,03 (м, 2H), 1,85 - 1,83 (м, 2H)	449,1 [M+NH ₄] ⁺
276	1-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,24 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,63 - 7,56 (м, 2H), 6,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,05 (шир, 2H), 3,82 - 3,75 (м, 1H), 3,66 - 3,60 (м, 2H), 2,08 - 2,00 (м, 2H), 1,84 - 1,81 (м, 2H)	454,1 [M+Na] ⁺

277	1-(4-((5-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,04 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,68 - 7,63 (м, 1H), 7,60 - 7,46 (м, 1H), 6,75 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,75 - 4,64 (м, 2H), 4,05 (шир, 2H), 3,85 - 3,75 (м, 1H), 3,66 - 3,62 (м, 2H), 2,10 - 1,96 (м, 2H), 1,86 - 1,73 (м, 2H)	430,0 [M-H]
278	1-(транс-5-([1,1'-біфеніл]-3-ілметокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,00 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,55 (м, 2H), 7,53 - 7,45 (м, 2H), 7,45 - 7,19 (м, 5H), 6,70 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,30 - 4,04 (м, 2H), 4,04 - 3,72 (м, 3H), 2,88 - 2,64 (м, 2H), 2,22 - 2,01 (м, 2H), 1,90 - 1,67 (м, 2H)	432,2
279	1-(цис-5-([1,1'-біфеніл]-3-ілметокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,23 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 - 7,58 (м, 3H), 7,58 - 7,50 (м, 1H), 7,50 - 7,39 (м, 3H), 7,39 - 7,28 (м, 2H), 6,85 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,32 - 4,21 (м, 1H), 4,20 - 3,51 (шир, 4H), 3,03 - 2,87 (м, 2H), 2,23 - 2,08 (м, 2H), 1,90 - 1,71 (м, 2H)	432,2
280	1-(транс-5-([1,1'-біфеніл]-3-ілокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 - 7,98 (м, 1H), 7,61 - 7,53 (м, 2H), 7,47 - 7,36 (м, 2H), 7,36 - 7,25 (м, 2H), 7,19 - 7,11 (м, 1H), 7,11 - 7,02 (м, 1H), 6,90 - 6,81 (м, 1H), 5,13 - 5,00 (м, 1H), 4,29 - 3,48 (м, 4H), 3,07 - 2,84 (м, 2H), 2,32 (д, J = 0,9 Гц, 3H), 2,25 - 2,09 (м, 2H), 2,08 - 1,88 (м, 2H)	431,9
281	1-(транс-5-([1,1'-біфеніл]-2-ілокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 7,96 (с, 1H), 7,48 - 7,42 (м, 2H), 7,37 - 7,31 (м, 2H), 7,29 - 7,22 (м, 3H), 7,05 - 6,95 (м, 2H), 4,97 - 4,91 (м, 1H), 4,17 - 3,48 (м, 4H), 2,73 (шир, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,15 - 2,05 (м, 2H), 1,85 - 1,75 (м, 2H)	454,2 [M+Na] ⁺

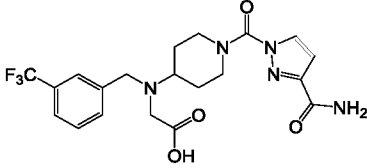
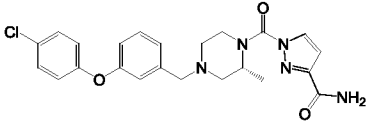
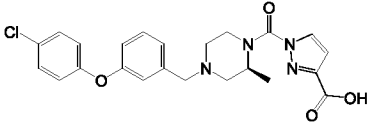
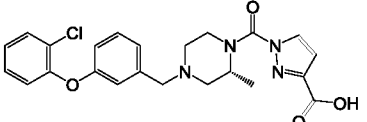
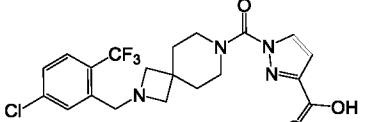
282	1-(2-(5-хлор-2-метоксибензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,37 (м, 1H), 7,07 - 7,05 (м, 1H), 6,74 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,88 - 3,82 (м, 5H), 3,68 (шир, 2H), 3,31 - 3,28 (м, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,00 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,84 - 1,72 (м, 4H)	433,2
283	(R)-1-(4-((3-метокси-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,65 - 7,62 (м, 2H), 7,48 - 7,41 (м, 3H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 7,24 - 7,22 (м, 2H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,77 - 4,76 (м, 1H), 4,45 - 4,41 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 3,57 - 3,47 (м, 1H), 3,14 - 3,09 (м, 1H), 3,02 - 2,98 (м, 1H), 2,72 - 2,59 (м, 2H), 1,46 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	435,2
284	1-(2-(3-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 - 7,50 (м, 2H), 7,45 - 7,40 (м, 1H), 6,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,66 (шир, 1H), 5,56 (шир, 1H), 3,80 - 3,62 (м, 6H), 2,64 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,44 (с, 2H), 1,76 - 1,68 (м, 6H)	436,2
285	1-(2-(2,5-дихлорбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,38 - 7,36 (м, 1H), 7,28 - 7,25 (м, 1H), 6,74 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,95 - 3,72 (м, 6H), 2,77 - 2,74 (м, 2H), 2,62 (с, 2H), 1,81 - 1,68 (м, 6H)	437,2
286	1-(2-(2,3-дихлорбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,02 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,50 - 7,44 (м, 2H), 7,31 - 7,26 (м, 1H), 6,73 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,94 - 3,53 (м, 6H), 2,83 - 2,78 (м, 2H), 2,66 (с, 2H), 1,82 - 1,70 (м, 6H)	437,2
287	1-(8-(3-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,22 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80 - 7,76 (м, 2H), 7,73 - 7,65 (м, 1H), 6,80 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,32 - 4,15 (м, 2H), 4,07 - 4,02 (м, 2H), 3,86 - 3,58 (м, 2H), 3,32 - 3,09 (м, 4H), 2,17 - 1,88 (м, 6H)	437,2

288	1-(4-(3-(2-метоксифенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,21 (м, 1H), 7,20 - 7,19 (м, 1H), 7,18 - 7,13 (м, 1H), 7,08 - 6,95 (м, 4H), 6,85 - 6,81 (м, 2H), 3,93 (шир, 4H), 3,82 - 3,78 (м, 5H), 2,85 (шир, 4H)	437,2
289	1-(цис-5-((2-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 - 7,90 (м, 1H), 7,63 - 7,48 (м, 2H), 7,35 - 7,15 (м, 1H), 6,77 - 6,62 (м, 1H), 4,62 - 4,47 (м, 2H), 4,40 - 3,52 (м, 5H), 2,98 - 2,69 (шир, 2H), 2,48 - 2,30 (м, 3H), 2,28 - 2,07 (м, 2H), 1,91 - 1,72 (м, 2H)	459,8 [M+Na] ⁺
290	4-метил-1-(транс-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 7,95 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,44 (м, 4H), 4,56 (с, 2H), 4,38 - 4,20 (м, 1H), 4,20 - 3,42 (м, 4H), 3,03 - 2,75 (шир, 2H), 2,30 (д, J = 0,8 Гц, 3H), 2,21 - 2,00 (м, 2H), 1,90 - 1,68 (м, 2H)	437,8
291	(R)-1-(4-((3-хлор-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 - 7,64 (м, 5H), 7,42 - 7,47 (м, 2H), 7,33 - 7,38 (м, 1H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,66 (шир, 1H), 4,24 - 4,28 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,45 - 3,54 (м, 1H), 2,90 - 2,95 (м, 1H), 2,80 - 2,84 (м, 1H), 2,44 - 2,49 (м, 1H), 2,30 - 2,38 (м, 1H), 1,47 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	439,2
292	(R)-1-(4-(3-(4-фторфенокси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 7,12 - 7,06 (м, 3H), 7,05 - 6,97 (м, 3H), 6,89 - 6,86 (м, 1H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,62 (шир, 1H), 4,27 - 4,23 (м, 1H), 3,65 - 3,61 (м, 1H), 3,54 - 3,41 (м, 2H), 2,92 - 2,88 (м, 1H), 2,78 - 2,74 (м, 1H), 2,38 - 2,27 (м, 2H), 1,38 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	439,1

293	(S)-1-(4-(3-(4-фторфенокси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 7,12 - 7,03 (м, 3H), 7,01 - 6,98 (м, 3H), 6,90 - 6,87 (м, 1H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,61 (шир, 1H), 4,26 - 4,21 (м, 1H), 3,67 - 3,62 (м, 1H), 3,52 - 3,41 (м, 2H), 2,93 - 2,89 (м, 1H), 2,79 - 2,75 (м, 1H), 2,39 - 2,28 (м, 2H), 1,38 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	439,2
294	(R)-1-(4-(4-фтор-3-феноксibenзил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (с, 1H), 7,36 - 7,22 (м, 2H), 7,22 - 7,07 (м, 4H), 7,10 - 6,94 (м, 2H), 6,84 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 4,59 (шир, 1H), 4,23 - 4,19 (м, 1H), 3,63 - 3,54 (м, 1H), 3,49 - 3,32 (м, 2H), 2,91 - 2,87 (м, 1H), 2,75 - 2,72 (м, 1H), 2,37 - 2,27 (м, 2H), 1,40 - 1,35 (м, 3H)	439,2
295	(R)-1-(4-(3-((5-фторпіридин-2-іл)окси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 1H), 7,39 - 7,34 (м, 1H), 7,22 - 7,20 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,02 - 6,97 (м, 2H), 6,81 - 6,80 (м, 1H), 4,64 (шир, 1H), 4,29 - 4,24 (м, 1H), 3,69 - 3,65 (м, 1H), 3,56 - 3,43 (м, 2H), 2,96 - 2,92 (м, 1H), 2,82 - 2,78 (м, 1H), 2,41 - 2,29 (м, 2H), 1,40 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	440,3
296	4-хлор-1-(транс-5-((3-хлор-5-фторбензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,22 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,12 - 7,01 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,26 - 4,18 (м, 1H), 4,15 - 3,47 (м, 4H), 2,92 (шир, 2H), 2,18 - 2,05 (м, 2H), 1,87 - 1,73 (м, 2H)	459,1 [M+NH ₄] ⁺
297	1-(транс-5-(5-хлор-2-(трифторметил)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,28 - 7,17 (м, 1H), 7,11 - 6,99 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,25 - 5,11 (м, 1H), 4,38 - 3,50 (м, 4H), 3,09 - 2,84 (м, 2H), 2,30 - 2,10 (м, 2H), 2,10 - 1,88 (м, 2H)	466,8 [M+Na] ⁺

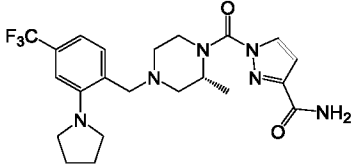
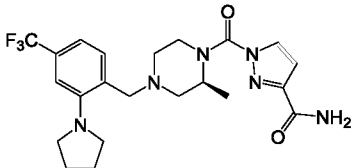
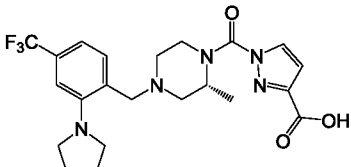
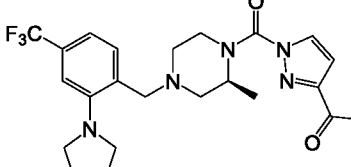
298	1-(транс-5-(((1,1'-біфеніл]-3-ілметил)(метил)аміно)октагідро-циклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62 - 7,53 (м, 3H), 7,44 - 7,30 (м, 5H), 6,80 (с, 1H), 4,35 - 3,80 (м, 5H), 3,65 - 3,56 (м, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,44 - 2,34 (м, 2H), 2,07 - 2,00 (м, 2H)	445,2
299	(R)-1-(4-(4-хлор-3-(тіазол-2-іл)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 - 8,10 (м, 2H), 7,97 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,79 - 7,76 (м, 1H), 7,57 - 7,55 (м, 1H), 7,51 - 7,48 (м, 1H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,66 (шир, 1H), 4,30 - 4,27 (м, 1H), 3,70 - 3,65 (м, 1H), 3,59 - 3,48 (м, 2H), 2,95 - 2,91 (м, 1H), 2,82 - 2,78 (м, 1H), 2,43 - 2,35 (м, 1H), 2,32 - 2,27 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,0 Гц, 3H)	446,4
300	1-(2-(2-карбамоіл-5-хлорбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,81 - 7,78 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,59 - 7,57 (м, 1H), 6,67 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,89 (шир, 2H), 3,70 (шир, 2H), 3,31 - 3,27 (м, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,06 - 2,01 (м, 2H), 1,87 - 1,70 (м, 4H)	446,2
301	1-(2-(3-(піридин-2-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,62 - 8,60 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,03 - 8,00 (м, 2H), 7,88 - 7,86 (м, 2H), 7,62 - 7,53 (м, 2H), 7,39 - 7,35 (м, 1H), 6,73 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,84 - 3,79 (м, 2H), 3,68 - 3,63 (м, 2H), 3,40 - 3,30 (м, 2H), 3,32 - 3,27 (м, 2H), 2,06 - 1,97 (м, 2H), 1,84 - 1,73 (м, 4H)	446,2
302	1-(2-(3-(піримідин-5-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,13 (с, 1H), 9,08 - 9,06 (м, 2H), 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,78 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 6,72 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,84 - 3,79 (м, 2H), 3,67 - 3,65 (м, 2H), 3,38 - 3,36 (м, 2H), 3,24 (шир, 2H), 2,03 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,85 - 1,75 (м, 4H)	447,2

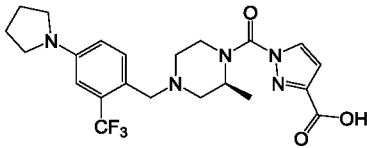
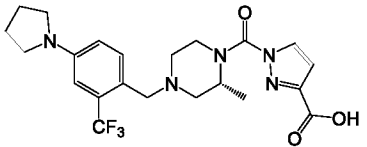
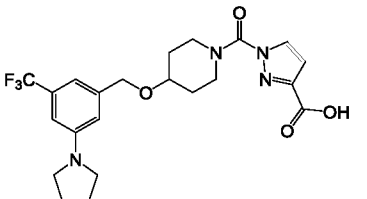
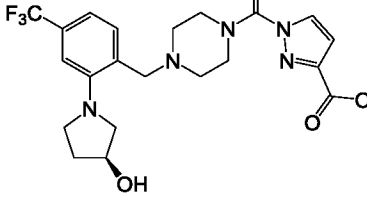
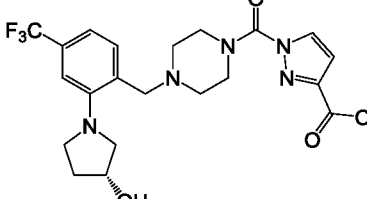
303	1-(1-(3-метил-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,09 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,55 - 7,52 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,79 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,63 (шир, 2H), 3,99 (шир, 2H), 3,24 - 3,15 (м, 2H), 2,99 - 2,93 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,29 - 2,06 (м, 4H), 1,98 - 1,93 (м, 2H), 1,71 - 1,68 (м, 2H)	451,2
304	1-(транс-5-([1,1'-біфеніл]-3-ілокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-4-хлор-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,26 (с, 1H), 7,63 - 7,52 (м, 2H), 7,47 - 7,36 (м, 2H), 7,35 - 7,23 (м, 2H), 7,18 - 7,12 (м, 1H), 7,11 - 7,08 (м, 1H), 6,91 - 6,85 (м, 1H), 5,15 - 5,06 (м, 1H), 4,33 - 3,53 (м, 4H), 2,88 (шир, 2H), 2,28 - 2,12 (м, 2H), 2,09 - 1,91 (м, 2H)	450,1 [M-H] ⁻
305	1-(2-(3-(тіазол-2-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 (с, 1H), 8,01 - 8,00 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,64 - 7,62 (м, 2H), 7,61 - 7,53 (м, 1H), 6,73 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,85 - 3,81 (м, 2H), 3,69 - 3,64 (м, 2H), 3,39 - 3,31 (м, 2H), 3,29 - 3,23 (м, 2H), 2,06 - 1,98 (м, 2H), 1,86 - 1,70 (м, 4H)	452,2
306	4-метил-1-(транс-5-((2-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 7,95 (с, 1H), 7,55 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,28 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,27 - 4,18 (м, 1H), 4,15 - 3,47 (м, 4H), 2,87 (шир, 2H), 2,40 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 2,24 (д, J = 0,84 Гц, 3H), 2,19 - 2,02 (м, 2H), 1,85 - 1,17 (м, 2H)	452,2
307	1-(4-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,09 - 7,01 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,81 - 4,72 (м, 1H), 4,04 (шир, 2H), 3,77 (шир, 2H), 3,38 - 3,31 (м, 4H), 2,18 - 2,11 (м, 2H), 2,03 - 1,91 (м, 6H)	453,2
308	1-(4-(3-(піролідин-1-іл)-5-(трифторметил)фенокси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,76 - 4,70 (м, 1H), 3,98 (шир, 2H), 3,85 (шир, 2H), 3,30 - 3,28 (м, 4H), 2,16 - 2,00 (м, 6H), 1,96 - 1,92 (м, 2H)	453,2

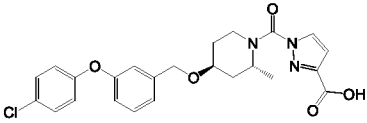
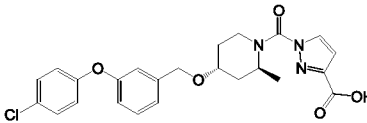
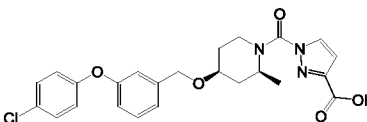
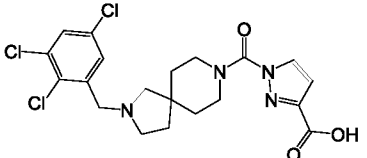
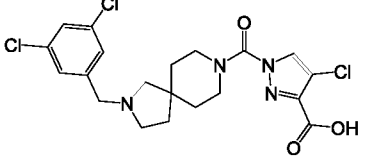
309	N-(1-(3-карбамоїл-1H-піразол-1-карбоніл)піперидин-4-іл)-N-(3-(трифторметил)бензил)гліцин		δ 8,16 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,75 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 - 7,52 (м, 2H), 6,85 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,52 - 4,48 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,26 - 3,22 (м, 1H), 3,14 - 3,05 (м, 2H), 2,18 - 2,08 (м, 2H), 1,84 - 1,74 (м, 2H)	454,1
310	(R)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,09 - 7,28 (м, 3H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,99 - 6,91 (м, 4H), 6,66 (шир, 1H), 5,53 (шир, 1H), 4,65 - 4,63 (м, 1H), 4,31 - 4,26 (м, 1H), 3,65 - 3,42 (м, 3H), 2,92 - 2,96 (м, 1H), 2,72 - 2,76 (м, 1H), 2,36 - 2,24 (м, 2H), 1,48 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	454,2
311	(S)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 3H), 7,14 - 7,12 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,98 - 6,90 (м, 3H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,61 (шир, 1H), 4,26 - 4,22 (м, 1H), 3,66 - 3,62 (м, 1H), 3,54 - 3,42 (м, 2H), 2,92 - 2,89 (м, 1H), 2,78 - 2,74 (м, 1H), 2,39 - 2,26 (м, 2H), 1,39 (д, J = 6,8 Гц, 3H)	455,2
312	2-метил-2-(2-(піперазин-1-ілметил)-5-(трифторметил)фенокси)пропанова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 - 7,31 (м, 2H), 7,21 - 7,11 (м, 1H), 7,10 - 7,06 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,90 - 6,85 (м, 2H), 4,63 (шир, 1H), 4,28 - 4,24 (м, 1H), 3,68 - 3,65 (м, 1H), 3,52 - 3,43 (м, 2H), 2,94 - 2,91 (м, 1H), 2,78 - 2,76 (м, 1H), 2,39 - 2,30 (м, 2H), 1,39 - 1,33 (м, 3H)	455,2
313	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,03 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 - 7,67 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,49 - 7,43 (м, 1H), 6,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,75 (шир, 4H), 3,31 (с, 4H), 1,94 - 1,86 (м, 4H)	457,2

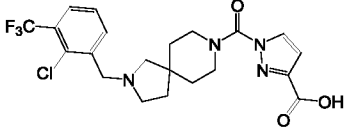
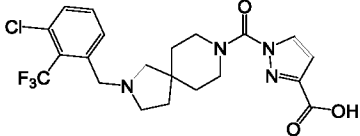
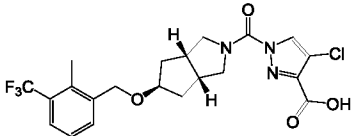
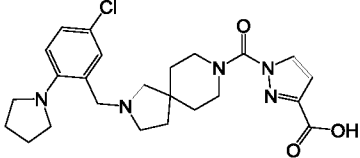
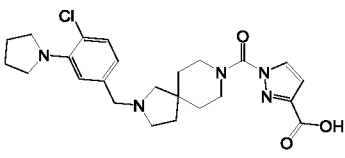
314	4-хлор-1-(транс-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,19 (с, 1H), 7,69 - 7,49 (м, 4H), 4,5 (с, 2H), 4,26 - 4,21 (м, 1H), 4,19 - 3,37 (м, 4H), 2,93 (шир, 2H), 2,18 - 2,05 (м, 2H), 1,86 - 1,75 (м, 2H)	475,1 [M+NH ₄] ⁺
315	1-((3aR,6aS)-5-(4-хлор-3-(тіазол-2-іл)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,48 (м, 1H), 6,76 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,95 (шир, 3H), 3,31 - 3,21 (м, 2H), 3,13 - 3,01 (м, 4H)	458,1
316	1-(2-(3,5-дихлорбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 7,84 (с, 1H), 7,50 - 7,48 (м, 3H), 4,17 (с, 2H), 3,81 - 3,77 (м, 2H), 3,67 - 3,60 (м, 2H), 3,24 (шир, 2H), 3,10 (шир, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,99 (т, J = 9,0 Гц, 2H), 1,83 - 1,71 (м, 4H)	451,1
317	1-(2-(2-(азетидин-1-іл)-5-хлорбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 - 7,29 (м, 1H), 6,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,73 - 6,70 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,03 - 3,98 (м, 4H), 3,93 - 3,86 (м, 2H), 3,73 - 3,71 (м, 2H), 3,42 - 3,32 (м, 2H), 3,25 - 3,21 (м, 2H), 2,43 - 2,33 (м, 2H), 2,05 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,90 - 1,77 (м, 4H)	458,2
318	1-(транс-5-(4-хлор-3-(тіазол-2-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,03 - 6,97 (м, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,07 - 5,01 (м, 1H), 4,48 - 3,51 (м, 4H), 2,98 (шир, 2H), 2,21 - 2,11 (м, 2H), 2,05 - 1,91 (м, 2H)	459,1

319	1-(4-(3-(2-хлорфенокси)-5-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 - 7,51 (м, 1H), 7,39 - 7,33 (м, 1H), 7,25 - 7,20 (м, 1H), 7,15 - 7,12 (м, 1H), 6,89 - 6,86 (м, 1H), 6,73 (д, J = 2,7 Гц, 2H), 6,56 - 6,51 (м, 1H), 3,84 (шир, 4H), 3,53 (с, 2H), 2,56 - 2,53 (м, 4H)	459,2
320	4-хлор-1-(4-(3-(4-фторфенокси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (с, 1H), 7,38 - 7,29 (м, 1H), 7,12 - 7,03 (м, 3H), 7,01 - 6,98 (м, 3H), 6,90 - 6,88 (м, 1H), 3,85 (шир, 4H), 3,65 (с, 2H), 2,68 - 2,64 (м, 4H)	459,2
321	1-(4-(3-(3-хлорфенокси)-5-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,16 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,41 - 7,37 (м, 1H), 7,21 - 7,19 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,00 - 6,97 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,86 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,74 - 6,71 (м, 1H), 3,87 (шир, 4H), 3,65 (с, 2H), 2,66 (шир, 4H)	459,2
322	1-(2-((2-метил-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 - 7,33 (м, 5H), 7,30 - 7,25 (м, 3H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,90 - 3,85 (м, 2H), 3,72 - 3,68 (м, 2H), 3,46 - 3,42 (м, 2H), 3,34 - 3,30 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,06 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,87 - 1,78 (м, 4H)	459,3
323	4-хлор-1-(4-(3-(4-хлор-5-(піримідин-5-іл)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,15 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 9,09 (с, 2H), 9,18 (с, 1H), 7,71 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,71 (с, 2H), 2,66 (шир, 4H)	461,4
324	1-(2-(3-(піридин-2-ілокси)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 - 8,10 (м, 1H), 8,03 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,82 - 7,80 (м, 1H), 7,50 - 7,45 (м, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,20 - 7,10 (м, 2H), 6,99 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,82 - 3,79 (м, 2H), 3,70 - 3,63 (м, 2H), 3,42 - 3,31 (м, 2H), 3,15 (шир, 2H), 2,00 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,82 - 1,71 (м, 4H)	462,3

325	(R)-1-(2-метил-4-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,10 (м, 2H), 6,92 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,66 (шир, 1H), 5,52 (шир, 1H), 4,65 (шир, 1H), 4,29 - 4,25 (м, 1H), 3,56 - 3,45 (м, 3H), 3,34 - 3,23 (м, 4H), 2,90 - 2,87 (м, 1H), 2,72 - 2,68 (м, 1H), 2,38 - 2,20 (м, 2H), 2,03 - 1,92 (м, 4H), 1,51 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	465,3
326	(S)-1-(2-метил-4-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 9,53 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,10 (м, 2H), 6,70 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,64 (шир, 1H), 5,48 (шир, 1H), 4,63 (шир, 1H), 4,27 - 4,23 (м, 1H), 3,55 - 3,32 (м, 3H), 3,38 - 3,18 (м, 4H), 2,88 - 2,81 (м, 1H), 2,70 - 2,61 (м, 1H), 2,35 - 2,32 (м, 1H), 2,32 - 2,19 (м, 1H), 2,01 - 1,92 (м, 4H), 1,26 (д, J = 5,4 Гц, 3H)	465,2
327	(R)-1-(2-метил-4-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,16 - 7,09 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,66 - 4,61 (м, 1H), 4,28 - 4,23 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,56 - 3,45 (м, 1H), 3,32 - 3,22 (м, 4H), 2,92 - 2,82 (м, 1H), 2,74 - 2,67 (м, 1H), 2,42 - 2,30 (м, 1H), 2,30 - 2,22 (м, 1H), 2,09 - 1,97 (м, 4H), 1,46 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	466,3
328	(S)-1-(2-метил-4-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,09 (м, 2H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,63 (шир, 1H), 4,28 - 4,24 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,56 - 3,41 (м, 1H), 3,34 - 3,26 (м, 4H), 2,91 - 2,86 (м, 1H), 2,75 - 2,68 (м, 1H), 2,39 - 2,30 (м, 1H), 2,29 - 2,21 (м, 1H), 2,04 - 1,98 (м, 4H), 1,46 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	466,2

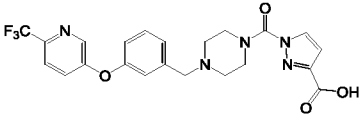
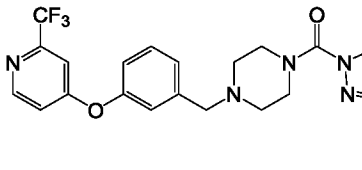
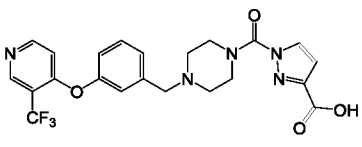
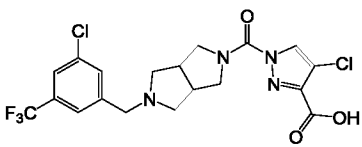
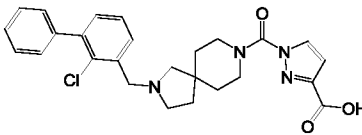
329	(S)-1-(2-метил-4-(4-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,76 - 6,74 (м, 2H), 4,60 (шир, 1H), 4,23 - 4,18 (м, 1H), 3,56 - 3,51 (м, 2H), 3,51 - 3,31 (м, 1H), 3,30 - 3,28 (м, 4H), 2,89 - 2,80 (м, 1H), 2,76 - 2,72 (м, 1H), 2,39 - 2,29 (м, 1H), 2,34 - 2,12 (м, 1H), 2,12 - 2,02 (м, 4H), 1,43 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	466,2
330	(R)-1-(2-метил-4-(4-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,76 - 6,74 (м, 2H), 4,62 (шир, 1H), 4,24 - 4,17 (м, 1H), 2,55 - 2,50 (м, 2H), 3,49 - 3,32 (м, 1H), 3,30 - 3,28 (м, 4H), 2,88 - 2,84 (м, 1H), 2,75 - 2,71 (м, 1H), 2,37 - 2,32 (м, 1H), 2,32 - 2,14 (м, 1H), 2,06 - 2,02 (м, 4H), 1,42 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	466,2
331	1-(4-((3-(піролідин-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)окси)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,77 - 6,76 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,03 (шир, 2H), 3,78 - 3,72 (м, 1H), 3,62 - 3,58 (м, 2H), 3,32 - 3,28 (м, 4H), 2,07 - 1,99 (м, 6H), 1,85 - 1,75 (м, 2H)	467,1
332	(S)-1-(4-(2-(3-гідроксіпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,57 (м, 1H), 7,30 - 7,25 (м, 1H), 7,25 - 7,23 (м, 1H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,53 - 4,49 (м, 1H), 4,09 - 3,94 (м, 6H), 3,57 - 3,49 (м, 1H), 3,46 - 3,41 (м, 1H), 3,28 - 3,12 (м, 2H), 2,88 (шир, 4H), 2,30 - 2,18 (м, 1H), 1,99 - 1,95 (м, 1H)	468,2
333	(R)-1-(4-(2-(3-гідроксіпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,57 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,24 - 7,21 (м, 1H), 6,81 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,52 - 4,49 (м, 1H), 4,18 - 3,71 (м, 6H), 3,67 - 3,31 (м, 2H), 3,30 - 3,17 (м, 2H), 2,85 (шир, 4H), 2,29 - 2,18 (м, 1H), 1,99 - 1,94 (м, 1H)	468,2

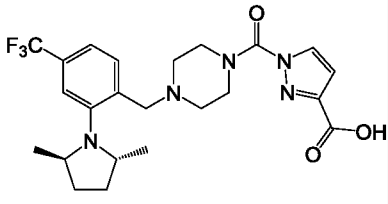
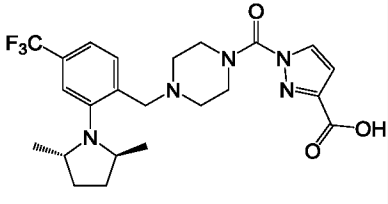
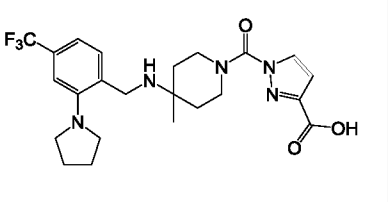
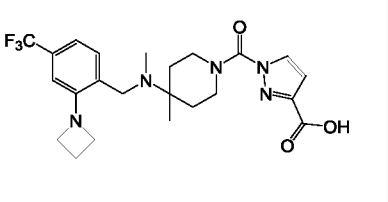
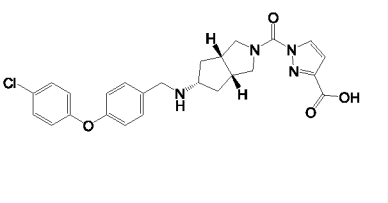
334	1-((2R,4S)-4-((3-(4-хлорфенокси)бензил)окси)-2-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,24 - 8,00 (шир, 1H), 7,43 - 7,26 (м, 3H), 7,16 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,05 - 6,90 (м, 4H), 6,90 - 6,78 (шир, 1H), 4,87 - 4,72 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,42 - 4,26 (м, 1H), 4,00 - 3,80 (м, 1H), 3,31 - 3,19 (м, 1H), 2,23 - 1,97 (м, 2H), 1,80 - 1,50 (м, 2H), 1,38 (д, J = 7,0 Гц, 3H)	487,2 [M+NH ₄] ⁺
335	1-((2S,4R)-4-((3-(4-хлорфенокси)бензил)окси)-2-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,02 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 3H), 7,14 - 7,11 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,97 - 6,93 (м, 2H), 6,91 - 6,88 (м, 1H), 6,73 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,91 (шир, 1H), 4,57 (шир, 2H), 4,44 - 4,38 (м, 1H), 3,88 - 3,82 (м, 1H), 3,25 - 3,21 (м, 1H), 2,14 - 2,09 (м, 1H), 2,04 - 1,98 (м, 1H), 1,74 - 1,68 (м, 1H), 1,59 - 1,54 (м, 1H), 1,33 (д, J = 7,2 Гц, 3H)	492,0 [M+Na] ⁺
336	1-((2S,4S)-4-((3-(4-хлорфенокси)бензил)окси)-2-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,02 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 3H), 7,14 - 7,12 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,98 - 6,94 (м, 2H), 6,92 - 6,89 (м, 1H), 6,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,62 - 4,59 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,14 - 4,10 (м, 1H), 3,86 - 3,84 (м, 1H), 3,56 - 3,46 (м, 1H), 1,95 - 1,86 (м, 4H), 1,46 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	492,2 [M+Na] ⁺
337	1-(2-(2,3,5-трихлорбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,02 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,52 (с, 2H), 6,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,79 - 3,54 (м, 6H), 2,77 - 2,72 (м, 2H), 2,61 (с, 2H), 1,82 - 1,71 (м, 6H)	471,2
338	4-хлор-1-(2-(3,5-дихлорбензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (с, 1H), 7,61 - 7,51 (м, 3H), 4,21 (с, 2H), 3,80 (шир, 2H), 3,68 (шир, 2H), 3,32 - 3,25 (м, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,00 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,85 - 1,73 (м, 4H)	471,0

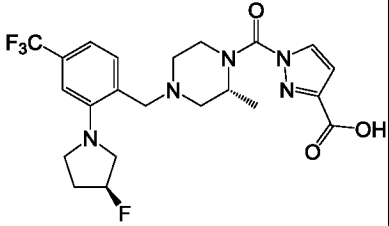
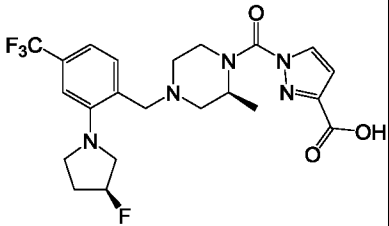
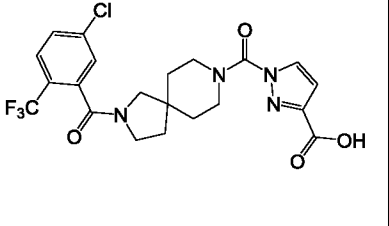
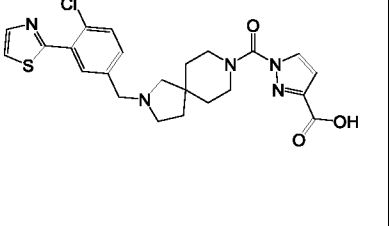
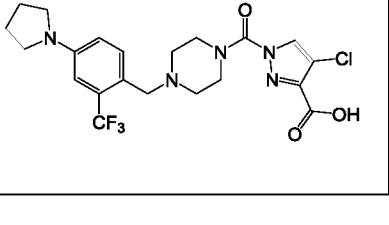
339	1-(2-(2-хлор-3-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,97 - 7,87 (м, 1H), 7,82 - 7,79 (м, 1H), 7,57 - 7,52 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,25 - 4,23 (м, 2H), 3,81 - 3,70 (м, 2H), 3,70 - 3,54 (м, 2H), 3,14 - 3,12 (м, 2H), 3,07 - 2,97 (м, 2H), 1,96 - 1,91 (м, 2H), 1,84 - 1,73 (м, 4H)	471,2
340	1-(2-(3-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,01 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,65 - 7,59 (м, 1H), 7,53 - 7,48 (м, 2H), 6,73 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 3,81 - 3,57 (м, 6H), 2,65 - 2,61 (м, 2H), 2,47 (с, 2H), 1,80 - 1,64 (м, 6H)	471,5
341	4-хлор-1-(транс-5-((2-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,21 (с, 1H), 7,60 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 7,31 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,28 - 4,21 (м, 1H), 4,23 - 3,43 (м, 4H), 2,88 (шир, 2H), 2,40 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 2,21 - 2,08 (м, 2H), 1,85 - 1,71 (м, 2H)	472,2
342	1-(2-(5-хлор-2-(піролідин-1-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 - 7,48 (м, 1H), 7,38 - 7,34 (м, 1H), 7,24 - 7,21 (м, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,87 (шир, 2H), 3,61 (шир, 2H), 3,38 - 3,32 (м, 2H), 3,19 - 3,10 (м, 6H), 2,07 - 1,99 (м, 6H), 1,86 - 1,74 (м, 4H)	472,2
343	1-(2-(4-хлор-3-(піролідин-1-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,93 - 6,89 (м, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,84 - 3,80 (м, 2H), 3,72 - 3,66 (м, 2H), 3,43 - 3,32 (м, 6H), 3,32 - 3,30 (м, 2H), 2,06 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,96 - 1,90 (м, 4H), 1,83 - 1,76 (м, 4H)	472,3

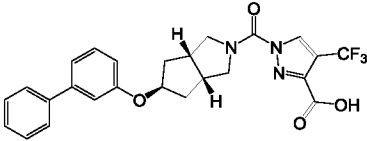
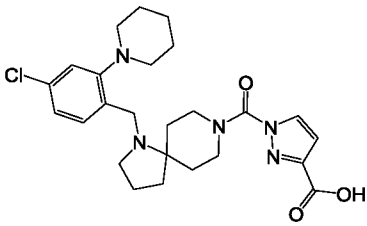
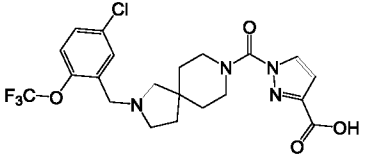
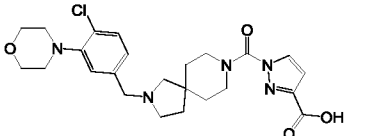
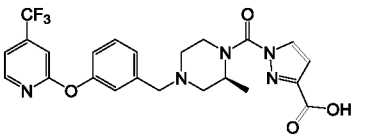
344	1-(1-(3-хлор-5-(піролідин-1-іл)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		(DMSO-d ₆) δ 8,27 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,43 - 6,37 (м, 2H), 4,28 - 4,25 (м, 2H), 3,57 (шир, 2H), 3,22 - 3,16 (м, 6H), 2,68 (шир, 2H), 1,95 - 1,92 (м, 4H), 1,86 - 1,74 (м, 6H), 1,48 (шир, 2H)	472,2
345	1-(транс-5-((4-хлор-3-(тіазол-2-іл)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,21 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 - 7,39 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,38 - 4,21 (м, 1H), 4,20 - 3,50 (м, 4H), 3,02 - 2,80 (м, 2H), 2,26 - 2,02 (м, 2H), 1,86 - 1,65 (м, 2H)	473,0
346	1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 7,93 (с, 1H), 7,42 - 7,39 (м, 2H), 7,07 - 7,03 (м, 2H), 6,95 - 6,92 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,69 - 6,65 (м, 1H), 3,84 (шир, 4H), 3,60 (с, 2H), 2,60 (шир, 4H), 2,28 (с, 3H)	473,1
347	(S)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-фторбензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,09 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 7,03 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,83 - 6,79 (м, 2H), 6,66 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,27 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 3,49 - 3,40 (м, 2H), 2,85 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 2,70 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 2,34 - 2,22 (м, 2H), 1,38 (д, J = 6,8 Гц, 3H)	473,2
348	(R)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-фторбензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,36 (м, 2H), 7,05 - 7,01 (м, 2H), 6,89 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,83 - 6,79 (м, 2H), 6,67 - 6,63 (м, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,23 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,56 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,49 - 3,41 (м, 2H), 2,86 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,71 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,34 - 2,23 (м, 2H), 1,38 (д, J = 6,8 Гц, 3H)	473,2

349	(S)-1-(4-(3-(2-хлорфенокси)-5-фторбензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,10 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,51 (м, 1H), 7,38 - 7,33 (м, 1H), 7,25 - 7,21 (м, 1H), 7,16 - 7,13 (м, 1H), 6,85 - 6,81 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,58 - 6,55 (м, 1H), 4,60 (шир, 1H), 4,22 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,47 - 3,39 (м, 2H), 2,86 - 2,83 (м, 1H), 2,70 - 2,67 (м, 1H), 2,32 - 2,24 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 3H)	473,2
350	(R)-1-(4-(3-(2-хлорфенокси)-5-фторбензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,54 - 7,51 (м, 1H), 7,38 - 7,34 (м, 1H), 7,25 - 7,21 (м, 1H), 7,16 - 7,14 (м, 1H), 6,85 - 6,83 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,59 - 6,56 (м, 1H), 4,58 (шир, 1H), 4,20 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,57 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 3,47 - 3,39 (м, 2H), 2,86 - 2,83 (м, 1H), 2,70 - 2,67 (м, 1H), 2,33 - 2,22 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 3H)	473,1
351	(R)-1-(2-метил-4-((3-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,95 - 7,85 (м, 3H), 7,67 - 7,64 (м, 2H), 7,50 - 7,36 (м, 3H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,70 (шир, 1H), 4,33 - 4,29 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,56 - 3,47 (м, 1H), 2,91 - 2,75 (м, 2H), 2,46 - 2,26 (м, 2H), 1,48 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	473,2
352	1-(4-(3-((4-(трифторметил)піридин-3-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,53 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,43 (м, 1H), 7,30 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,20 (шир, 1H), 7,05 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (шир, 4H), 3,72 (шир, 2H), 2,70 (шир, 4H)	476,5
353	1-(4-(3-((6-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,04 - 7,98 (м, 1H), 7,50 - 7,42 (м, 2H), 7,31 - 7,28 (м, 1H), 7,25 - 7,23 (м, 1H), 7,23 - 7,20 (м, 1H), 7,16 - 7,13 (м, 1H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,02 - 3,84 (м, 6H), 2,83 (шир, 4H)	476,2

354	1-(4-(3-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,43 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,80 - 7,77 (м, 1H), 7,52 - 7,47 (м, 1H), 7,45 - 7,42 (м, 1H), 7,30 - 7,28 (м, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 - 7,07 (м, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,85 (шир, 4H), 3,64 (с, 2H), 2,62 (т, J = 4,8 Гц, 4H)	476,3
355	1-(4-(3-((2-(трифторметил)піридин-4-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,69 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 - 7,35 (м, 1H), 7,33 - 7,32 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,14 - 7,09 (м, 2H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,69 (с, 2H), 2,65 (шир, 4H)	476,3
356	1-(4-(3-((3-(трифторметил)піридин-4-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,77 (с, 1H), 8,58 - 8,56 (м, 1H), 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 - 7,40 (м, 1H), 7,40 - 7,38 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,18 - 7,11 (м, 1H), 6,93 - 6,86 (м, 1H), 6,81 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,72 (с, 2H), 2,68 (шир, 4H)	476,3
357	4-хлор-1-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72 (с, 2H), 4,08 - 3,82 (м, 6H), 3,14 (шир, 4H), 3,00 (шир, 2H)	477,1
358	1-(2-((2-хлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,65 - 7,62 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,48 - 7,35 (м, 7H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,88 - 3,83 (м, 2H), 3,74 - 3,72 (м, 2H), 3,20 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 1,97 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,88 - 1,80 (м, 4H)	479,3

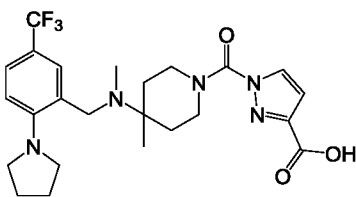
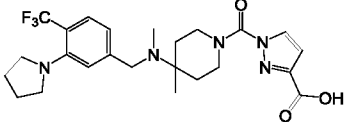
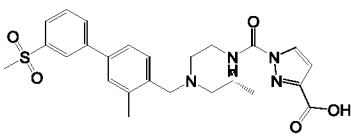
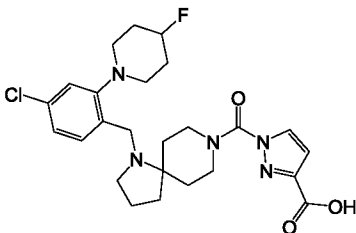
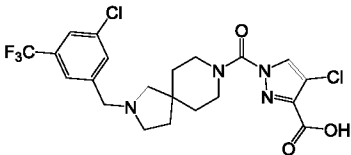
359	1-(4-(2-((2R,5R)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (м, 2H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (шир, 6H), 3,72 - 3,54 (м, 2H), 2,71 - 2,59 (м, 4H), 2,38 - 2,08 (м, 2H), 1,63 - 1,57 (м, 2H), 0,91 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 0,71 (д, J = 5,7 Гц, 3H)	480,3
360	1-(4-(2-((2S,5S)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,29 - 7,27 (м, 2H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (шир, 6H), 3,71 - 3,60 (м, 2H), 2,74 - 2,65 (шир, 4H), 2,29 - 2,16 (м, 2H), 1,63 - 1,57 (м, 2H), 1,03 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,70 (д, J = 6,0 Гц, 3H)	480,3
361	1-(4-метил-4-((2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,57 - 4,46 (м, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,50 - 3,38 (м, 2H), 3,25 - 3,21 (м, 4H), 2,11 - 1,84 (м, 8H), 1,59 (с, 3H)	480,3
362	1-(4-((2-(азетидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,24 (шир, 2H), 4,03 - 3,98 (м, 6H), 3,58 - 3,53 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,42 - 2,32 (м, 2H), 2,14 - 2,09 (м, 2H), 1,98 (шир, 2H), 1,42 (с, 3H)	480,3
363	1-(цис-5-((4-(4-хлорфенокси)бензил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,47 - 7,44 (м, 2H), 7,37 - 7,34 (м, 2H), 7,04 - 6,97 (м, 4H), 6,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,07 - 3,93 (м, 6H), 3,60 - 3,45 (м, 1H), 2,85 - 2,72 (м, 2H), 2,48 - 2,35 (м, 2H), 1,69 - 1,53 (м, 2H)	481,3

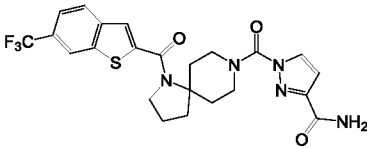
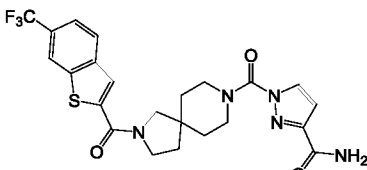
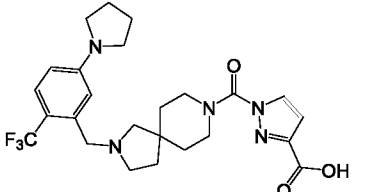
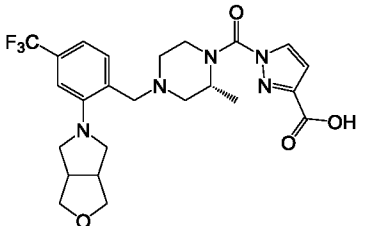
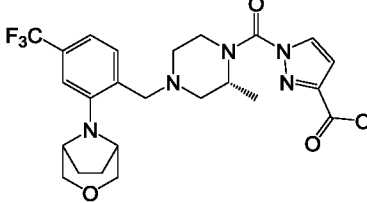
364	1-((R)-4-(2-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 - 7,16 (м, 2H), 6,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,44 - 5,26 (м, 1H), 4,67 (шир, 1H), 4,30 - 4,25 (м, 1H), 3,74 - 3,44 (м, 6H), 3,31 - 3,22 (м, 1H), 2,89 - 2,85 (м, 1H), 2,77 - 2,74 (м, 1H), 2,37 - 2,29 (м, 3H), 2,28 - 2,17 (м, 1H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	484,2
365	1-((S)-4-(2-((S)-3-фторпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 - 7,55 (м, 1H), 7,15 - 7,14 (м, 2H), 6,85 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 5,45 - 5,27 (м, 1H), 4,64 (шир, 1H), 4,26 - 4,22 (м, 1H), 3,74 - 3,46 (м, 6H), 3,30 - 3,22 (м, 1H), 2,93 - 2,89 (м, 1H), 2,74 - 2,70 (м, 1H), 2,43 - 2,20 (м, 4H), 1,45 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	484,2
366	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензоїл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 - 8,11 (м, 1H), 7,84 - 7,80 (м, 1H), 7,71 - 7,68 (м, 1H), 7,65 - 7,61 (м, 1H), 6,86 - 6,83 (м, 1H), 3,88 - 3,68 (м, 5H), 3,58 (с, 1H), 3,28 (с, 1H), 3,18 (с, 1H), 2,05 - 1,93 (м, 2H), 1,80 - 1,70 (м, 4H)	485,2
367	1-(2-(4-хлор-3-(тіазол-2-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,26 (с, 1H), 8,02 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,96 - 7,94 (м, 1H), 7,78 - 7,76 (м, 1H), 7,61 - 7,55 (м, 2H), 6,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,80 - 3,76 (м, 2H), 3,67 - 3,57 (м, 2H), 3,32 - 3,27 (м, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,00 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,82 - 1,69 (м, 4H)	486,2
368	4-хлор-1-(4-(4-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,19 (с, 1H), 7,53 - 7,50 (м, 1H), 6,78 - 6,75 (м, 2H), 3,88 (шир, 4H), 3,77 (с, 2H), 3,41 - 3,32 (м, 3H), 3,29 - 3,24 (м, 1H), 2,77 - 2,73 (м, 4H), 2,14 - 2,02 (м, 4H)	486,0

369	1-(транс-5- ([1,1'-біфеніл]-3- ілокси)октагідро- циклопента[с]- пірол-2-карбоніл)- 4- (трифторметил)- 1H-піразол-3- карбонова кислота		δ 8,72 - 8,60 (м, 1H), 7,64 - 7,53 (м, 2H), 7,49 - 7,37 (м, 2H), 7,37 - 7,27 (м, 2H), 7,21 - 7,12 (м, 1H), 7,12 - 7,02 (м, 1H), 6,93 - 6,78 (м, 1H), 5,14 - 4,98 (м, 1H), 4,27 - 4,01 (шир, 1H), 4,01 - 3,74 (шир, 2H), 3,74 - 3,56 (шир, 1H), 3,08 - 2,91 (шир, 2H), 2,33 - 2,12 (м, 2H), 2,08 - 1,87 (м, 2H)	484,1 [M-H] ⁻
370	1-(1-(4-хлор-2- (піперидин-1- іл)бензил)-1,8- діазаспіро[4.5] декан-8- карбоніл)-1H- піразол-3- карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,25 - 7,23 (м, 1H), 6,79 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,76 (шир, 2H), 4,28 (шир, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,27 - 3,21 (м, 2H), 2,90 (шир, 4H), 2,36 - 2,20 (м, 4H), 2,09 (шир, 2H), 1,87 - 1,84 (м, 2H), 1,78 - 1,75 (м, 4H), 1,63 (шир, 2H)	486,2
371	1-(2-(5-хлор-2- (трифторме- токси)бензил)- 2,8-діазаспіро[4.5] декан-8- карбоніл)-1H- піразол-3- карбонова кислота		δ 8,05 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,43 - 7,42 (м, 1H), 7,40 - 7,39 (м, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,88 - 3,59 (м, 6H), 2,78 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,63 (с, 2H), 1,84 - 1,76 (м, 2H), 1,75 - 1,69 (м, 4H)	487,2
372	1-(2-(4-хлор-3- морфоліно- бензил)-2,8- діазаспіро[4.5] декан-8- карбоніл)-1H- піразол-3- карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 - 7,43 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,19 - 7,16 (м, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,82 - 3,79 (м, 6H), 3,70 - 3,68 (м, 2H), 3,40 - 3,36 (м, 2H), 3,24 (шир, 2H), 3,05 - 3,02 (м, 4H), 2,06 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,87 - 1,78 (м, 4H)	488,2
373	(S)-1-(2- метил-4-(3-((4- (трифторметил) піридин-2- іл)окси)бензил) піперазин-1- карбоніл)-1H- піразол-3- карбонова кислота		δ 8,35 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 7,30 - 7,23 (м, 3H), 7,10 - 7,07 (м, 1H), 6,83 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 (шир, 1H), 4,32 - 4,27 (м, 1H), 3,72 - 3,68 (м, 1H), 3,59 - 3,46 (м, 2H), 2,98 - 2,94 (м, 1H), 2,84 - 2,81 (м, 1H), 2,43 - 2,30 (м, 2H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	490,1

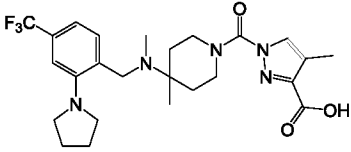
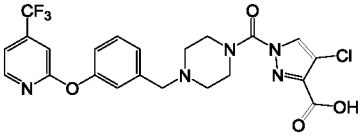
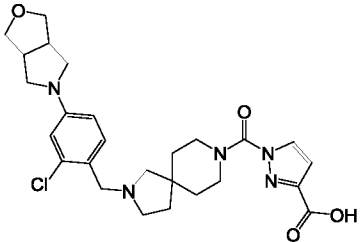
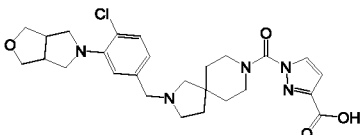
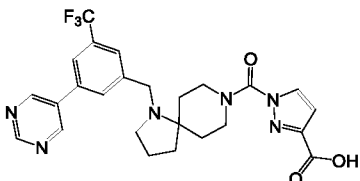
374	(R)-1-(2-метил-4-(3-((4-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,35 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 - 7,43 (м, 1H), 7,41 - 7,37 (м, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 3H), 7,14 - 7,08 (м, 1H), 6,84 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,65 (шир, 1H), 4,30 - 4,26 (м, 1H), 3,73 - 3,68 (м, 1H), 3,59 - 3,46 (м, 2H), 2,98 - 2,95 (м, 1H), 2,85 - 2,81 (м, 1H), 2,44 - 2,30 (м, 2H), 1,43 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	490,1
375	(S)-1-(2-метил-4-(3-((5-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,42 (с, 1H), 8,12 - 8,08 (м, 2H), 7,43 - 7,39 (м, 1H), 7,28 - 7,26 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,13 - 7,11 (м, 1H), 7,08 - 7,06 (м, 1H), 6,82 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,62 - 4,58 (м, 1H), 4,26 - 4,23 (м, 1H), 3,68 - 3,67 (м, 1H), 3,55 - 3,45 (м, 2H), 2,95 - 2,91 (м, 1H), 2,81 - 2,78 (м, 1H), 2,39 - 2,28 (м, 2H), 1,41 (д, J = 7,8 Гц, 3H)	490,1
376	(R)-1-(2-метил-4-(3-((5-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,42 (с, 1H), 8,13 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,13 - 8,10 (м, 1H), 7,44 - 7,40 (м, 1H), 7,29 - 7,27 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,14 - 7,09 (м, 1H), 7,07 - 7,06 (м, 1H), 6,84 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,62 (шир, 1H), 4,26 - 4,23 (м, 1H), 3,71 - 3,67 (м, 1H), 3,57 - 3,46 (м, 2H), 2,96 - 2,94 (м, 1H), 2,83 - 2,80 (м, 1H), 2,41 - 2,31 (м, 2H), 1,42 (д, J = 7,8 Гц, 3H)	490,2
377	1-(2-((6-(трифторметил)бензо[b]тіофен-2-іл)метил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		δ 8,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60 - 7,58 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,86 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,58 - 3,50 (м, 4H), 2,79 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,61 (с, 2H), 1,79 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,74 - 1,66 (м, 4H)	492,2

378	4-хлор-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,20 (с, 1H), 7,42 - 7,39 (м, 2H), 7,08 - 7,04 (м, 2H), 6,92 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,70 - 6,67 (м, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,70 (с, 2H), 2,66 (шир, 4H)	493,1
379	1-(4-(4-(тетрагідро-1Н-фууро[3,4-с]пірол-5(3Н)-іл)-2-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (шир, 1H), 7,56 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,87 - 6,81 (м, 3H), 3,99 - 3,94 (м, 2H), 3,85 (шир, 4H), 3,69 - 3,65 (м, 4H), 3,48 - 3,43 (м, 2H), 3,32 - 3,24 (м, 2H), 3,11 - 3,08 (м, 2H), 2,65 (шир, 4H)	494,3
380	1-(4-(2-(8-окса-3-азабікло[3.2.1]октан-3-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79 - 7,77 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48 - 7,45 (м, 1H), 6,88 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,41 (шир, 2H), 4,05 (шир, 2H), 3,93 (шир, 4H), 3,09 - 3,05 (м, 2H), 2,91 - 2,84 (м, 6H), 2,23 - 2,09 (м, 2H), 2,09 - 1,94 (м, 2H)	494,3
381	1-(4-метил-4-(метил(3-(піролідін-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,58 - 4,39 (м, 2H), 4,10 - 3,98 (м, 2H), 3,58 - 3,36 (м, 2H), 3,34 - 3,31 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,14 - 1,84 (м, 8H), 1,46 (с, 3H)	494,3
382	1-(4-метил-4-(метил(2-(піролідін-1-іл)-3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,37 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,91 (шир, 4H), 3,69 (шир, 2H), 3,21 - 3,17 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 2,09 - 1,99 (м, 6H), 1,82 - 1,63 (м, 2H), 1,17 (с, 3H)	494,3
383	1-(4-метил-4-(метил(4-(піролідін-1-іл)-3-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,09 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,51 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,53 (шир, 2H), 4,18 (шир, 2H), 3,38 - 3,34 (м, 6H), 2,58 (с, 3H), 2,10 (шир, 4H), 2,00 - 1,96 (м, 4H), 1,52 (с, 3H)	494,3

384	1-(4-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,44 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,02 - 3,78 (м, 6H), 3,32 - 3,22 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,06 - 1,98 (м, 6H), 1,96 - 1,81 (м, 2H), 1,27 (с, 3H)	494,3
385	1-(4-метил-4-(метил(3-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,96 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,41 - 4,09 (м, 2H), 3,97 (шир, 2H), 3,60 - 3,54 (м, 2H), 3,48 - 3,31 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,14 - 2,11 (м, 2H), 2,03 - 1,91 (м, 6H), 1,27 (с, 3H)	494,3
386	(R)-1-(2-метил-4-((3-метил-3'-(метилсульфоніл)-[1,1'-біфеніл]-4-іл)метил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (т, J = 1,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,99 - 7,93 (м, 1H), 7,93 - 7,90 (м, 1H), 7,73 - 7,68 (м, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 1H), 7,41 - 7,38 (м, 1H), 6,81 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,65 (шир, 1H), 4,27 - 4,23 (м, 1H), 3,56 - 3,53 (м, 2H), 3,50 - 3,40 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 2,91 - 2,87 (м, 1H), 2,80 - 2,76 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,43 - 2,38 (м, 1H), 2,31 - 2,22 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	497,5
387	1-(1-(4-хлор-2-(4-фторпіперидин-1-іл)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,26 - 7,24 (м, 1H), 6,79 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,92 - 4,42 (м, 3H), 4,27 (шир, 2H), 3,30 - 3,20 (м, 4H), 3,11 - 3,06 (м, 2H), 2,89 - 2,86 (м, 2H), 2,35 - 2,26 (м, 4H), 2,15 - 1,99 (м, 6H), 1,85 - 1,83 (м, 2H)	504,2
388	4-хлор-1-(2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,19 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,82 - 3,77 (м, 2H), 3,69 - 3,64 (м, 2H), 3,42 - 3,37 (м, 2H), 3,22 (шир, 2H), 2,03 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,75 - 1,70 (м, 4H)	505,1

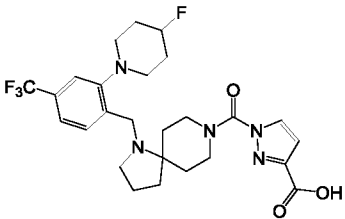
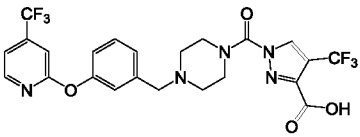
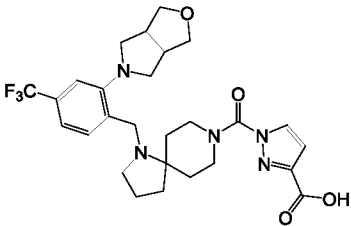
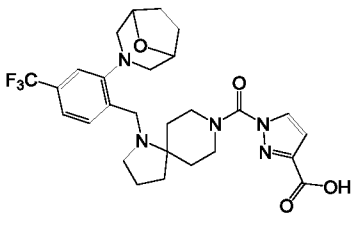
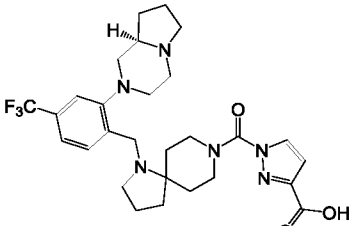
389	1-(1-(6-(трифторметил)бензо[<i>b</i>]тіофен-2-карбоніл)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,15 (с, 1H), 8,10 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,91 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 6,90 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 6,75 (шир, 1H), 5,52 (шир, 1H), 4,55 - 4,51 (м, 2H), 3,92 (т, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 3,35 - 3,14 (м, 4H), 2,19 - 2,14 (м, 2H), 2,05 - 1,96 (м, 2H), 1,64 - 1,47 (м, 2H)	523,2 [<i>M</i> +NH ₄] ⁺
390	1-(2-(6-(трифторметил)бензо[<i>b</i>]тіофен-2-карбоніл)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		δ 8,34 (с, 1H), 8,14 - 8,10 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,75 - 7,69 (м, 2H), 6,91 - 6,86 (м, 1H), 4,06 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 3,85 - 3,80 (м, 2H), 3,78 - 3,58 (м, 5H), 2,09 - 2,01 (м, 2H), 1,82 - 1,68 (м, 4H)	506,1
391	1-(2-(5-(піролідин-1-іл)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,53 - 7,50 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 6,61 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,83 - 3,79 (м, 2H), 3,72 - 3,67 (м, 2H), 3,32 (шир, 4H), 3,21 - 3,14 (м, 4H), 2,06 - 1,99 (м, 6H), 1,82 - 1,69 (м, 4H)	506,3
392	1-((2R)-2-метил-4-(2-(тетрагідро-1H-фуоро[3,4- <i>c</i>]пірол-5(3H)-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,70 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,33 - 7,30 (м, 2H), 6,84 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 4,65 (шир, 1H), 4,30 - 4,25 (м, 1H), 4,02 - 3,97 (м, 2H), 3,71 - 3,67 (м, 4H), 3,67 - 3,47 (м, 1H), 3,24 - 3,12 (м, 2H), 3,12 - 3,06 (м, 2H), 3,06 - 2,91 (м, 3H), 2,79 - 2,75 (м, 1H), 2,44 - 2,36 (м, 1H), 2,36 - 2,28 (м, 1H), 1,47 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H)	508,2
393	1-((2R)-4-(2-(3-окса-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-іл)-4-(трифторметил)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (д, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,25 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,84 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 4,67 (шир, 1H), 4,33 - 4,25 (м, 1H), 4,03 - 3,89 (м, 4H), 3,74 - 3,63 (м, 4H), 3,56 - 3,42 (м, 1H), 2,96 - 2,81 (м, 1H), 2,81 - 2,78 (м, 1H), 2,47 - 2,42 (м, 1H), 2,37 - 2,28 (м, 1H), 2,06 - 1,94 (м, 4H), 1,43 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H)	508,3

394	1-((2S)-2-метил-4-(2-(тетрагідро-1H-фуоро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 - 7,69 (м, 1H), 7,33 - 7,30 (м, 2H), 6,84 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 (шир, 1H), 4,31 - 4,26 (м, 1H), 4,01 - 3,96 (м, 2H), 3,71 - 3,62 (м, 4H), 3,57 - 3,48 (м, 1H), 3,23 - 3,19 (м, 2H), 3,13 - 3,07 (м, 2H), 3,10 - 2,92 (м, 3H), 2,79 - 2,75 (м, 1H), 2,44 - 2,29 (м, 2H), 1,47 (д, J = 6,9 Гц, 3H)	508,2
395	1-((2S)-4-(2-(3-окса-8-азабікло[3.2.1]октан-8-іл)-4-(трифторметил)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,14 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 - 7,66 (м, 1H), 7,27 - 7,25 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,84 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 (шир, 1H), 4,30 - 4,25 (м, 1H), 4,00 - 3,89 (м, 4H), 3,75 - 3,63 (м, 4H), 3,56 - 3,43 (м, 1H), 3,00 - 2,92 (м, 1H), 2,82 - 2,78 (м, 1H), 2,47 - 2,42 (м, 1H), 2,37 - 2,28 (м, 1H), 2,09 - 1,92 (м, 4H), 1,44 (д, J = 6,6 Гц, 3H)	508,2
396	1-(5-(4-(4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		δ 8,31 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,76 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,35 - 3,78 (м, 10H), 2,97 (шир, 2H), 2,78 - 2,70 (м, 2H), 2,62 - 2,57 (м, 2H), 2,20 - 2,10 (м, 2H), 1,67 - 1,63 (м, 2H)	508,3
397	1-(4-метил-4-(метил(2-(піперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,58 - 4,34 (м, 2H), 4,19 - 4,09 (м, 2H), 3,61 - 3,54 (м, 2H), 2,90 (т, J = 5,1 Гц, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,24 - 2,10 (м, 2H), 2,03 - 1,89 (м, 2H), 1,80 - 1,75 (м, 4H), 1,64 - 1,62 (м, 2H), 1,46 (с, 3H)	508,3

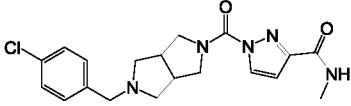
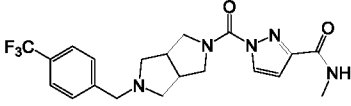
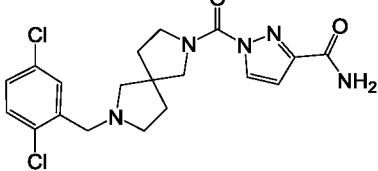
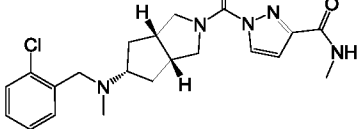
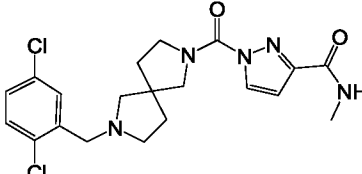
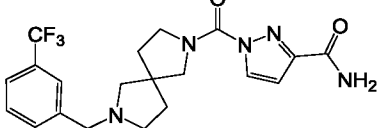
398	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-іл-4-(7-циклобутил-N-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-a]піразин-2-карбоксамідо)-4-метилпіперидин-1-карбоксилат		δ 7,86 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 2H), 4,16 - 4,02 (м, 4H), 3,63 (шир, 2H), 3,19 - 3,13 (м, 4H), 2,35 (шир, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,10 - 2,04 (м, 2H), 2,02 - 1,96 (м, 4H), 1,89 (шир, 2H), 1,34 (с, 3H)	508,3
399	4-хлор-1-(4-(3-((4-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,32 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,47 - 7,42 (м, 1H), 7,37 - 7,29 (м, 2H), 7,26 (с, 2H), 7,15 - 7,12 (м, 1H), 3,91 (шир, 4H), 3,85 (с, 2H), 2,91 - 2,82 (м, 4H)	510,2
400	1-(2-(2-хлор-4-(тетрагідро-1H-фуоро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,76 - 6,74 (м, 2H), 6,67 - 6,65 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,99 - 3,95 (м, 2H), 3,88 (шир, 2H), 3,71 - 3,68 (м, 4H), 3,50 - 3,48 (м, 2H), 3,43 (шир, 2H), 3,34 - 3,28 (м, 4H), 3,12 (т, J = 3,2 Гц, 2H), 2,06 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,88 - 1,80 (м, 4H)	514,3
401	1-(2-(4-хлор-3-(тетрагідро-1H-фуоро[3,4-с]пірол-5(3H)-іл)бензил)-2,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,06 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,99 - 3,94 (м, 2H), 3,82 (шир, 2H), 3,70 (шир, 2H), 3,61 - 3,56 (м, 2H), 3,39 - 3,34 (м, 2H), 3,22 (с, 6H), 2,92 (шир, 2H), 2,05 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,84 - 1,76 (м, 4H)	514,3
402	1-(1-(3-(піримідин-5-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,23 - 9,17 (м, 3H), 8,13 - 8,08 (м, 3H), 7,95 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,64 (шир, 2H), 4,26 (шир, 2H), 3,27 - 3,20 (м, 2H), 3,15 (шир, 2H), 2,27 - 2,20 (м, 4H), 2,05 - 2,01 (м, 2H), 1,82 - 1,70 (м, 2H)	515,2

403	1-(1-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензоїл)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,96 - 6,93 (м, 2H), 6,84 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,57 (шир, 2H), 3,50 - 3,38 (м, 4H), 3,32 - 3,09 (м, 6H), 2,31 - 2,13 (м, 2H), 2,03 - 1,97 (м, 4H), 1,93 - 1,84 (м, 2H), 1,64 (шир, 2H)	520,3
404	1-(1-(2-(піперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,08 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43 - 7,41 (м, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,83 - 4,60 (м, 2H), 4,25 - 4,06 (м, 2H), 3,30 - 3,21 (м, 2H), 3,17 - 3,01 (м, 2H), 2,99 - 2,88 (м, 4H), 2,30 - 2,14 (м, 4H), 2,03 - 1,95 (м, 2H), 1,75 (шир, 6H), 1,63 (шир, 2H)	520,3
405	1-(1-(2-(морфоліно-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 1H), 6,79 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,80 - 4,67 (м, 2H), 4,27 - 4,19 (м, 2H), 3,87 - 3,84 (м, 4H), 3,32 - 3,18 (м, 4H), 3,07 - 2,89 (м, 4H), 2,40 - 2,21 (м, 4H), 2,11 - 2,00 (м, 2H), 1,82 - 1,78 (м, 2H)	522,3
406	1-(4-((2-((2R,5R)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,77 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,17 - 3,83 (м, 6H), 3,77 - 3,50 (м, 2H), 2,35 - 2,26 (м, 1H), 2,19 - 2,11 (м, 4H), 2,08 - 2,00 (м, 2H), 1,85 - 1,62 (м, 2H), 1,60 - 1,58 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,04 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 0,70 (д, J = 6,4 Гц, 3H)	522,3
407	1-(4-((2-((2S,5S)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)(метил)аміно)-4-метилпіперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 2H), 6,80 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,65 - 3,80 (м, 6H), 3,86 - 3,50 (м, 2H), 2,63 - 2,12 (м, 5H), 2,14 - 1,80 (м, 4H), 1,66 - 1,54 (м, 2H), 1,37 - 1,20 (м, 3H), 1,08 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,73 (д, J = 6,0 Гц, 3H)	522,3

408	1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-фторбензил)піперазин-1-карбоніл)-4-(трифторметил)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,54 (с, 1H), 7,42 - 7,39 (м, 2H), 7,08 - 7,04 (м, 2H), 6,92 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,70 - 6,67 (м, 1H), 3,86 (шир, 4H), 3,70 (с, 2H), 2,66 (шир, 4H)	527,1
409	4-хлор-1-(4-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (с, 1H), 7,91 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 - 7,20 (м, 2H), 3,96 (шир, 2H), 3,81 (шир, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,20 - 3,09 (м, 4H), 2,11 - 1,90 (м, 9H), 1,72 - 1,65 (м, 2H), 1,15 (с, 3H)	528,2
410	1-(1-(2-((2S,5S)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,71 - 7,70 (м, 1H), 7,49 - 7,47 (м, 2H), 6,81 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,89 - 4,32 (м, 3H), 4,24 - 4,21 (м, 1H), 4,01 - 3,94 (м, 2H), 3,33 - 3,06 (м, 4H), 2,36 - 2,25 (м, 6H), 2,09 - 2,05 (м, 2H), 1,95 - 1,86 (м, 2H), 1,67 - 1,57 (м, 2H), 1,11 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,75 (д, J = 6,4 Гц, 3H)	534,3
411	1-(1-(2-((2R,5R)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,13 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,71 - 7,69 (м, 1H), 7,49 - 7,42 (м, 2H), 6,81 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,89 - 4,41 (м, 3H), 4,30 - 4,20 (м, 1H), 4,01 - 3,94 (м, 2H), 3,33 - 3,10 (м, 4H), 2,49 - 2,25 (м, 6H), 2,08 - 2,00 (м, 2H), 2,00 - 1,77 (м, 2H), 1,67 - 1,57 (м, 2H), 1,11 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 0,75 (д, J = 6,4 Гц, 3H)	534,3
412	1-(1-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,09 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,79 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,60 (шир, 2H), 4,04 (шир, 2H), 3,42 (шир, 4H), 3,22 - 3,15 (м, 2H), 3,06 (шир, 2H), 2,98 (шир, 4H), 2,64 (с, 3H), 2,32 - 2,13 (м, 4H), 1,98 - 1,95 (м, 2H), 1,78 - 1,69 (м, 2H)	535,3

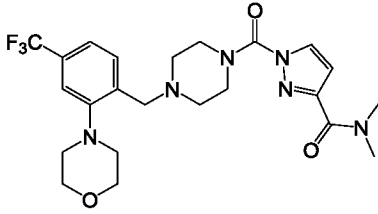
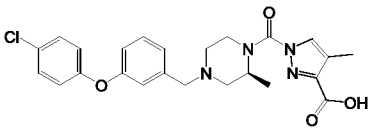
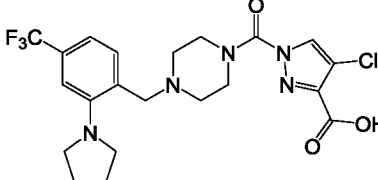
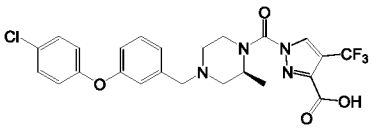
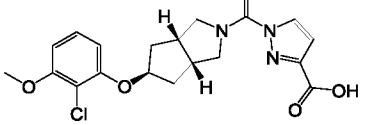
413	1-(1-(2-(4-фторпіперидин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (м, 2H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,77 - 4,46 (м, 2H), 4,27 (шир, 2H), 3,31 - 3,08 (м, 6H), 2,91 - 2,88 (м, 2H), 2,31 - 2,15 (м, 4H), 2,13 - 1,90 (м, 6H), 1,89 - 1,68 (м, 2H)	538,3
414	4-(трифторметил)-1-(4-(3-((4-(трифторметил)піридин-2-іл)окси)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,65 (с, 1H), 8,37 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,47 - 7,37 (м, 2H), 7,30 - 7,23 (м, 3H), 7,13 - 7,10 (м, 1H), 3,83 (шир, 4H), 3,70 (с, 2H), 2,69 (шир, 4H)	544,2
415	1-(1-(2-(тетрагідро-1H-фуру[3,4-с]пірол-5(3H)-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51 - 7,47 (м, 1H), 7,44 - 7,41 (м, 1H), 6,76 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,86 - 4,41 (м, 2H), 4,41 - 4,24 (м, 2H), 3,94 - 3,79 (м, 4H), 3,29 - 3,01 (м, 6H), 3,07 - 2,96 (м, 4H), 2,33 - 2,19 (м, 4H), 2,09 - 1,92 (м, 2H), 1,87 - 1,69 (м, 2H)	548,3
416	1-(1-(2-(8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46 - 7,42 (м, 2H), 6,81 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,73 - 4,52 (м, 2H), 4,43 (шир, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,34 - 3,10 (м, 2H), 3,09 - 3,05 (м, 2H), 2,94 - 2,89 (м, 2H), 2,83 - 2,78 (м, 2H), 2,18 - 2,01 (м, 6H), 2,00 - 1,92 (м, 4H), 1,73 - 1,65 (м, 2H)	548,2
417	(R)-1-(1-(2-(гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,58 (шир, 2H), 4,35 - 3,70 (м, 3H), 3,55 - 3,31 (м, 5H), 3,20 - 2,85 (м, 8H), 2,14 (шир, 3H), 2,10 - 1,70 (м, 6H), 1,59 - 1,54 (м, 2H)	561,3

418	(S)-1-(1-(2-(гексагідропіроло[1,2-a]піразин-2(1H)-іл)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,07 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 4,58 (шир, 2H), 4,35 - 3,70 (м, 3H), 3,55 - 3,46 (м, 4H), 3,30 - 3,07 (м, 6H), 2,97 (шир, 3H), 2,13 (шир, 4H), 2,03 - 1,78 (м, 5H), 1,58 - 1,54 (м, 2H)	561,3
419	1-(1-(3-(8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,12 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,82 - 6,80 (м, 2H), 4,69 (шир, 2H), 4,26 (шир, 2H), 3,80 - 3,70 (м, 4H), 3,51 - 3,43 (м, 2H), 3,32 - 3,15 (м, 6H), 2,37 - 2,17 (м, 4H), 2,11 - 2,07 (м, 2H), 2,03 - 2,00 (м, 2H), 1,93 - 1,84 (м, 2H), 1,66 (шир, 4H)	576,3
420	1-(4-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбоніл)-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,07 (с, 1H), 7,32 - 7,25 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 3,82 - 3,74 (м, 4H), 3,52 (м, 2H), 3,00 - 2,98 (м, 3H), 2,55 - 2,52 (м, 4H)	362,2
421	1-(7-(4-хлорбензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,26 (м, 1H), 7,32 - 7,27 (м, 3H), 7,26 - 7,20 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,66 - 5,41 (м, 1H), 5,11 - 4,82 (м, 2H), 3,80 - 3,49 (м, 4H), 2,79 - 2,28 (м, 4H), 2,07 - 1,80 (м, 4H)	388,2
422	1-(7-(4-хлорбензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,22 (с, 1H), 7,33 - 7,27 (м, 3H), 7,26 - 7,20 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,11 - 3,80 (м, 2H), 3,78 - 3,50 (м, 4H), 3,09 - 2,93 (м, 3H), 2,84 - 2,31 (м, 4H), 2,07 - 1,80 (м, 4H)	402,2
423	N-метил-1-(4-(3-феноксibenзил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,07 (с, 1H), 7,38 - 7,30 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,13 - 7,05 (м, 2H), 7,05 - 6,98 (м, 3H), 6,96 - 6,89 (м, 1H), 6,89 - 6,87 (м, 1H), 6,72 (шир, 1H), 3,84 (м, 4H), 3,67 (м, 2H), 2,99 (м, 3H), 2,57 (м, 4H)	420,3

424	1-(5-(4-хлорбензил)октагидропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,21 (с, 1H), 7,30 - 7,26 (м, 4H), 6,89 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,10 (м, 2H), 3,77 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,62 (м, 4H)	388,1
425	N-метил-1-(5-(4-(трифторметил)бензил)октагидропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,22 (с, 1H), 7,58 - 7,56 (м, 2H), 7,45 - 7,43 (м, 2H), 6,89 - 6,74 (с, 2H), 4,11 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,63 (м, 4H)	422,2
426	1-(7-(2,5-дихлорбензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,26 (с, 1H), 7,52 - 7,48 (м, 1H), 7,28 - 7,26 (м, 1H), 7,17 - 7,15 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,69 (шир, 1H), 5,61 (шир, 1H), 4,10 - 3,85 (м, 2H), 3,81 - 3,61 (м, 4H), 2,83 - 2,45 (м, 4H), 2,08 - 1,93 (м, 4H)	422,1
427	1-(цис-5-((2-хлорбензил)(метил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,22 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,37 - 7,34 (м, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 2H), 6,88 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,77 (шир, 1H), 4,01 - 3,80 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 3,02 - 2,96 (м, 4H), 2,74 (шир, 2H), 2,28 - 2,18 (м, 5H), 1,59 (шир, 2H)	416,1
428	1-(7-(2,5-дихлорбензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,23 (с, 1H), 7,52 - 7,43 (м, 1H), 7,28 - 7,26 (м, 1H), 7,18 - 7,15 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,75 (шир, 1H), 4,05 - 3,87 (м, 2H), 3,75 - 3,60 (м, 4H), 3,01 (шир, 3H), 2,75 - 2,51 (м, 4H), 2,07 - 1,87 (м, 4H)	436,1
429	1-(7-(3-(трифторметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,25 (с, 1H), 7,60 - 7,41 (м, 4H), 6,90 (с, 1H), 6,70 - 6,65 (м, 1H), 5,58 (шир, 1H), 4,06 - 3,85 (м, 2H), 3,80 - 3,46 (м, 4H), 2,72 - 2,42 (м, 4H), 2,02 - 1,76 (м, 4H)	422,2

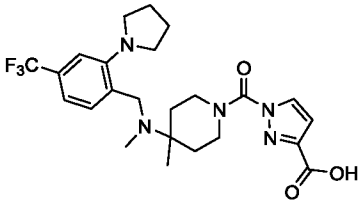
430	1-(5-(2,5-дихлорбензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,26 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,86 - 6,70 (шир, 1H), 4,26 - 4,00 (шир, 2H), 3,90 - 3,76 (шир, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,05 (д, J = 5,0 Гц, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,66 (с, 4H)	422
431	1-(транс-5-((2-хлорбензил)(метил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,24 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,42 (м, 1H), 7,42 - 7,30 (м, 1H), 7,24 - 7,15 (м, 2H), 7,90 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,80 - 6,62 (м, 1H), 4,30 - 3,90 (м, 2H), 3,85 - 3,32 (м, 4H), 3,32 - 3,12 (м, 1H), 3,12 - 2,98 (м, 3H), 2,98 - 2,70 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,12 - 1,82 (м, 4H)	416,2
432	N-метил-1-(5-(3-(трифторметил)бензил)октагідропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,26 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,68 - 7,55 (м, 3H), 7,52 - 7,40 (м, 1H), 6,90 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,75 (шир, 1H), 4,20 - 4,00 (шир, 2H), 4,00 - 3,54 (шир, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,10 - 2,90 (м, 5H), 2,70 (с, 4H)	422
433	1-(7-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,26 (с, 1H), 7,67 - 7,48 (м, 3H), 6,90 (с, 1H), 6,87 - 6,66 (м, 1H), 5,59 (шир, 1H), 4,05 - 3,89 (м, 2H), 3,75 - 3,53 (м, 4H), 2,87 - 2,34 (м, 4H), 2,01 - 1,77 (м, 4H)	456,2
434	N-метил-1-(цис-5-(метил(2-(трифторметил)бензил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,22 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 2 Гц, 2H), 6,88 - 6,82 (м, 2H), 4,01 - 3,96 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,01 (д, J = 5,0 Гц, 3H), 2,97 - 2,86 (м, 1H), 2,73 (шир, 2H), 2,26 - 2,12 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,58 - 1,48 (м, 2H)	450,1
435	1-(7-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,23 (с, 1H), 7,61 - 7,48 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 6,88 - 6,76 (м, 1H), 4,04 - 3,85 (м, 2H), 3,71 - 3,43 (м, 4H), 3,03 - 3,00 (м, 3H), 3,00 - 2,43 (м, 4H), 2,00 - 1,75 (м, 4H)	470,2

436	1-(7-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,25 (с, 1H), 7,63 - 7,43 (м, 1H), 7,13 - 7,11 (м, 1H), 7,04 - 7,01 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,89 - 6,65 (м, 1H), 5,55 (шир, 1H), 4,01 - 3,96 (м, 2H), 3,88 - 3,85 (м, 4H), 3,72 - 3,57 (м, 4H), 3,20 - 3,17 (т, J = 4,6 Гц, 4H), 2,86 - 2,77 (м, 1H), 2,66 - 2,47 (м, 2H), 2,47 - 2,44 (м, 1H), 1,97 - 1,73 (м, 4H)	507,1
437	1-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)октагидропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,26 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,70 - 7,40 (м, 3H), 6,90 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,80 - 6,60 (шир, 1H), 4,30 - 4,00 (шир, 2H), 3,98 - 3,70 (шир, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,10 - 2,90 (м, 5H), 2,80 - 2,50 (м, 4H)	456,2
438	N-метил-1-(7-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)-2,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,20 (с, 1H), 7,60 - 7,54 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,09 - 6,92 (м, 1H), 6,88 - 6,85 (м, 1H), 6,71 (шир, 1H), 4,06 - 3,71 (м, 6H), 3,82 - 3,54 (м, 4H), 3,17 - 3,14 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 2,99 - 2,85 (м, 3H), 2,75 - 2,61 (м, 1H), 2,61 - 2,41 (м, 2H), 2,41 - 2,30 (м, 1H), 1,91 - 1,69 (м, 4H)	521,3
439	N-метил-1-(цис-5-(метил(4-(трифторметил)бензил)аміно)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,23 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,61 - 7,52 (м, 2H), 7,32 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,88 - 6,84 (м, 2H), 3,93 - 3,68 (м, 6H), 3,03 - 2,94 (м, 4H), 2,73 (шир, 2H), 2,22 - 2,15 (м, 5H), 1,57 - 1,52 (м, 2H)	450,2
440	N-метил-1-(5-(4-морфоліно-2-(трифторметил)бензил)октагидропіроло[3,4-с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,30 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,60 - 7,50 (м, 1H), 7,13 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,05 - 6,92 (м, 1H), 6,85 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,80 - 6,68 (шир, 1H), 4,30 - 4,00 (м, 2H), 3,98 - 3,85 (м, 4H), 3,82 - 3,60 (м, 4H), 3,10 - 3,22 (м, 4H), 3,05 (д, J = 5,0 Гц, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,70 - 2,50 (м, 4H)	507,1

441	N,N-диметил-1-(4-(2-морфоліно-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,10 - 8,09 (м, 1H), 7,63 - 7,62 (м, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 2H), 6,74 - 6,73 (м, 1H), 4,02 (шир, 8H), 3,65 (шир, 2H), 3,28 - 3,27 (м, 3H), 3,13 - 3,12 (шир, 3H), 2,97 (шир, 4H), 2,59 (шир, 4H)	495,1
442	(S)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбонова кислота		(Хлороформ-d) δ 7,77 (шир, 1H), 7,30 - 7,26 (м, 3H), 7,08 - 7,06 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,95 - 6,92 (м, 2H), 6,90 - 6,88 (м, 1H), 6,76 (шир, 1H), 4,59 (шир, 1H), 4,23 - 4,20 (м, 1H), 3,58 - 3,54 (м, 1H), 3,49 - 3,39 (м, 2H), 2,86 - 2,83 (м, 1H), 2,69 - 2,66 (м, 1H), 2,32 - 2,09 (м, 5H), 1,39 (д, J = 6,4 Гц, 3H)	469,2
443	4-хлор-1-(4-(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		(Хлороформ-d) δ 8,20 (шир, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,15 - 7,13 (м, 1H), 4,20 - 3,80 (м, 6H), 3,20 (шир, 4H), 2,82 (шир, 4H), 1,96 (шир, 4H)	486,2
444	(S)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-4-(трифторметил)-1H-піразол-3-карбонова кислота		(Хлороформ-d) δ 8,65 (шир, 1H), 7,70 (шир, 1H), 7,32 - 7,30 (м, 3H), 7,17 - 7,08 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,96 - 6,91 (м, 3H), 4,59 (шир, 1H), 4,26 - 4,24 (м, 1H), 3,63 - 3,60 (м, 1H), 3,48 - 3,45 (м, 2H), 2,94 - 2,91 (м, 1H), 2,74 - 2,71 (м, 1H), 2,34 - 2,20 (м, 2H), 1,50 - 1,43 (м, 3H)	523,1
445	1-(транс-5-(2-хлор-3-метоксифенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,22 - 7,17 (м, 1H), 6,77 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,71 - 6,69 (м, 2H), 5,08 - 5,05 (м, 1H), 4,19 - 3,69 (м, 7H), 3,04 (шир, 2H), 2,22 - 2,20 (м, 2H), 2,05 - 1,95 (м, 2H)	423,2 [M+NH ₄] ⁺

446	1-(транс-5-(2-хлор-3-(тіазол-4-іл)фенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,08 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,34 (м, 2H), 7,17 - 7,13 (м, 1H), 6,83 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,15 (шир, 1H), 4,35 - 3,57 (м, 4H), 3,15 - 3,07 (м, 2H), 2,35 - 2,17 (м, 2H), 2,04 - 2,00 (м, 2H)	459,1
447	1-(транс-5-((2-хлор-3-(тіазол-4-іл)бензил)окси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 9,10 (с, 1H), 8,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,33 (шир, 1H), 4,27 - 3,50 (м, 4H), 2,96 (шир, 2H), 2,20 - 2,17 (м, 2H), 1,87 - 1,84 (м, 2H)	473,2
448	1-(транс-5-(2-хлор-3-ізобутоксифенокси)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,18 (с, 1H), 7,18 - 7,14 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,70 - 6,65 (м, 2H), 5,06 (шир, 1H), 4,17 - 3,87 (м, 3H), 3,81 - 3,80 (м, 2H), 3,73 - 3,50 (м, 1H), 3,16 - 3,04 (м, 2H), 2,20 - 2,13 (м, 2H), 2,12 - 2,04 (м, 1H), 1,99 - 1,96 (м, 2H), 1,11 - 1,01 (м, 6H)	465,1 [M+NH ₄] ⁺
449	4-хлор-1-(4-(2-морфоліно-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,15 (с, 1H), 7,81 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,34 - 7,29 (м, 1H), 4,10 - 3,70 (м, 10H), 3,48 - 3,25 (м, 2H), 2,90 - 2,82 (м, 2H), 2,69 (шир, 4H)	502,1
450	(S)-1-(4-(2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)бензил)-2-метилпіперазин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбоксамід		(Хлороформ-d) δ 8,10 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,25 - 7,20 (м, 1H), 7,15 - 7,13 (м, 1H), 6,92 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,89 - 6,86 (м, 1H), 6,68 (шир, 1H), 5,61 (шир, 1H), 4,65 (шир, 1H), 4,28 - 4,24 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,67 - 3,65 (м, 2H), 3,53 - 3,49 (м, 1H), 2,93 - 2,89 (м, 1H), 2,80 - 2,76 (м, 1H), 2,48 - 2,45 (м, 2H), 2,36 - 2,29 (м, 1H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,40 (с, 6H)	450,2

451	1-(транс-5-(2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)феноксид)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,25 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,79 - 6,68 (м, 2H), 5,11 - 5,05 (м, 1H), 4,29 - 3,89 (м, 3H), 3,89 - 3,80 (с, 2H), 3,75 - 3,55 (м, 1H), 3,12 - 2,99 (м, 2H), 2,30 - 2,18 (м, 2H), 2,05 - 1,90 (м, 2H), 1,41 - 1,31 (с, 6H)	486,2 [M+Na] ⁺
452	1-(транс-5-(2-хлор-3-(2-гідрокси-2-метилпропокси)феноксид)октагідроциклопента[с]пірол-2-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбоксамід		δ 8,34 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,19 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,77 - 6,65 (м, 2H), 5,12 - 5,05 (м, 1H), 4,40 - 3,89 (м, 3H), 3,89 - 3,80 (с, 2H), 3,80 - 3,50 (м, 1H), 3,19 - 2,99 (м, 2H), 2,32 - 2,18 (м, 2H), 2,06 - 1,91 (м, 2H), 1,45 - 1,34 (с, 6H)	485,2 [M+Na] ⁺
453	1-(4-(2-морфоліно-3-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,04 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,75 - 7,77 (м, 1H), 7,49 - 7,51 (м, 1H), 7,23 - 7,27 (м, 1H), 6,73 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,61 - 3,75 (м, 10H), 3,31 - 3,35 (м, 2H), 2,73 - 2,76 (м, 2H), 2,52 - 2,54 (м, 4H)	468,0
454	1-(4-(3-(тетрагідро-1Н-фуоро[3,4-с]пірол-5(3Н)-іл)-4-(трифторметил)бензил)піперазин-1-карбоніл)-1Н-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,04 - 8,16 (м, 1H), 7,57 - 7,64 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,15 - 7,27 (м, 1H), 6,78 - 6,88 (м, 1H), 3,94 - 4,07 (м, 2H), 3,89 (с, 4H), 3,74 (с, 2H), 3,44 - 3,59 (м, 2H), 3,08 - 3,21 (м, 2H), 2,83 - 3,02 (м, 4H), 2,71 (с, 4H)	494,1
455	4-(3-((4-(3-карбамоіл-1Н-піразол-1-карбоніл)піперазин-1-іл)метил)феніл)тетрагідро-2Н-піран-4-карбонова кислота		δ 8,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46 - 7,40 (м, 1H), 7,37 - 7,28 (м, 1H), 7,25 - 7,20 (м, 1H), 6,84 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,91 - 3,83 (м, 6H), 3,68 - 3,53 (м, 4H), 2,62 - 2,59 (м, 4H), 2,53 - 2,48 (м, 2H), 1,95 - 1,87 (м, 2H)	442,2

456	1-(4-метил-4-(метил(2-(піролідин-1-іл)-4-(трифторметил)бензил)аміно)піперидин-1-карбоніл)-1H-піразол-3-карбонова кислота		δ 8,04 - 8,17 (м, 1H), 7,68 - 7,81 (м, 1H), 7,40 - 7,50 (м, 1H), 7,29 - 7,40 (м, 1H), 6,72 - 6,85 (м, 1H), 4,25 - 4,51 (м, 2H), 4,00 - 4,25 (м, 2H), 3,42 - 3,67 (м, 2H), 3,10 - 3,26 (м, 4H), 2,37 - 2,58 (м, 3H), 1,88 - 2,21 (м, 8H), 1,31 - 1,56 (м, 3H)	494,3
-----	--	---	---	-------

II. Біологічна оцінка

Визначення характеристик білка на основі *in vitro* конкурентної активності.

- Протеоми (мембранна фракція головного мозку миші для аналізів щодо мишей; мембранні фракції префронтальної кори головного мозку людини для аналізів щодо людини) (50 мл, концентрація загального білка 1,0 мг/мл) заздалегідь інкубували, використовуючи різні концентрації інгібіторів при 37 °C. Через 30 хвилин додавали FP-Rh (1,0 мл, 50 мМ в DMSO) і суміш інкубували протягом ще 30 хвилин при 37°C. Реакції гасили за допомогою завантажувального буфера SDS (15 мкл - 4X) і аналізували на SDS-PAGE. Після візуалізації гелю активність серингідролази визначали шляхом вимірювання інтенсивності флуоресценції смуг на гелі, відповідних MAGL і FAAH, з використанням програмного забезпечення ImageJ 1.43u. Дані щодо IC₅₀, отримані в процесі даного аналізу, наведені в таблиці 1. Всі сполуки в таблиці 1 були сильнішими інгібіторами MAGL, ніж FAAH.

Отримання протеом головного мозку миші, узятих після обробки мишей інгібітором

- Інгібітори вводили C57Bl/6J дикого типу за допомогою годування через шлунковий зонд в середовищі-носієві з поліетиленгліколю. Кожну тварину вбивали через 4 години після введення і протеоми головного мозку отримували і аналізували відповідно до раніше встановлених методів (Див. Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. and Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37-44).

- Сполуки демонстрували активність в процесі аналізів, описаних в даному документі, як вказано в таблиці 1.

Таблица 1

Приклад	MAGL, % інг. 1 мкМ (людина)	FAAH, % інг. 1 мкМ (людина)	MAGL, % інг. 1 мкМ (миша)	FAAH, % інг. 1 мкМ (миша)	MAGL, IC ₅₀ (мкМ) (людина)	FAAH, IC ₅₀ (мкМ) (людина)	MAGL, % інг. 5 мг/кг (миша)	FAAH, % інг. 5 мг/кг (миша)
1	C	A (10 мкМ)	B	D				
2			A	C				
3			A	D	***	*	D	D
4	A	D	A	D			D	D
5	A	D	B	D				
6	A	D	A	D			D	D
7	A	D	A	D			D	D
8	A	D	A	D			D	D
9	A	D	A	D				
10	A	D	A	D			D	D
11	A	D	A	D			D	D
12	A	D	A	D			D	D
13			A	D				
14	C	D	C	D				
15	A	A	A	C	**	**		
16	A	D	A	B	***	*		
17			A	A	***	***		
18	B	D	C	D				
19	A	A	A	A	***	**		

20	A	A	A	A	**	*		
21	C		C					
22	A		A		***			
23	A		A					
24	A		A					
25	A		A		**			
26	A		A		***		D	
27	A		A		***			
28	A		A					
29	A		A		**			
30	A		A					
31	D		B					
32					***			
33			B					
34	A		A		***			
35	A		A		***		D	
36					***			
37	A		A		***			
38					***			
39	A	D	A	D				
40	A	D	A	D			D	D
41	A	A	D	D				
42	A	A	A	D	**	**		
43	A	B	A	A	***	*	D	D
44	A	D	A	D				
45	A	A	A	A	***	**		
46	A	D	A	D				
47	A	D	A	D				
48	A	D	A	D			D	D
49	A	D	A	D				
50	A (10 мкМ)	A (10 мкМ)	D	D				
51	A	B	A	D	***	**	D	D
52	A	D	A	D				
53	A	A	A	A	***	**		
54	A	A	A	A	***	**		
55	A	A	A	A	***	***	D	D
56	A	D	A	B				
57	A	B	A	B	***	**	D	D
58	A	D	A	B				
59	A	D	A	D				
60	C	D	D	D				
61	A	A	A	A	***	**		
62	B	D	D	D				
63	C	B	D	D				
64	A	D	A	D				
65	B	D	C	D				
66	A	D	A	D				
67	A	D	A	D				
68	A	D	A	D				
69	A	D	A	D				
70	C	B	D	D				
71	A	D	A	D				
72	A	D	A	D	***	*		
73	A	D	A	B				
74	A	D	A	D				
75	A	D	B	B				
76	A	D	A	D			D	D
77	A	D	A	D	***	*		

78	A	D	A	D				
79	A (10 мкМ)	B (10 мкМ)	D	D				
80	A	D	A	D				
81	A	B	A	D	***	**		
82	A	D	A	D				
83	A	D	A	D	***	*	D	D
84	A	D	A	B	***	**		
85	A	D	A	B	***	*		
86	A	D	A	D			D	D
87	A	D	A	D				
88	A	D	A	D			D	D
89	A	A	A	A	***	**		
90	A	D	A	D			D	D
91	A	D	A	D			D	D
92	A	D	A	D	***	*	D	D
93	A	D	A	D	***	*	D	D
94	A	D	A	D				
95	A	D	A	D			D	D
96			A	C				
97	A	D	A	D				
98	A	A	A	A	***	**	D	D
99	A	A	A	A	***	***		
100	A	D	A	D	***	*	D	D
101	A	D	A	D			D	D
102	A	C	A	D				
103	A	D	A	D				
104	A	D	A	D			D	D
105	A	D	A	D			D	D
106	A	D	A	D			D	D
107	A	D	A	D			D	D
108	A	D	A	D				
109	A	D	A	D			D	D
110	A	D	A	D				
111	A	D	A	D			D	D
112	A	A	A	A	***	**		
113	A	D	A	D			D	D
114	A	D	A	D			D	D
115	C	B	D	A				
116	A	A	A	D	**	**	D	D
117	B	D	B	B				
118	A	D	A	D			D	D
119	A	D	A	D			D	D
120	A	D	A	D			D	D
121	A	D	A	D			D	D
122	B	D	C	B				
123	A	B	A	A			D	D
124	A	B	A	A	***	**	D	C
125	A	A	A	A	***	***		
126	C	D	D	D				
127	A	D	A	D				
128	A	A	A	A	***	***		
129	A	A	A	A	***	**		
130	A	B	A	B	***	**	D	D
131	A	D	A	D	**	*		
132	A	A	A	A	***	***	D	D
133	A	A	A	A	***	**	D	D
134	A	A	A	B	***	**		
135	A	D	A	D			D	D

136	A	A	A	A	***	**		
137	A	A	A	A	**	**		
138	A	D	A	B	***	**		
139	A	A	A	A	***	***	D	D
140	A	B	A	B	***	**	D	D
141	A (10 мкМ)	A (50 мкМ)	D	D				
142	A (10 мкМ)	D	D	D				
143	D	A	D	A	*	**		
144	A	A	A	A	***	***		
145	A	B	A	A				
146	A	A	B	A				
147	A	A	D	A				
148	A	A	A	A	***	**	D	C
149	A	C	A	A	**	*		
150	C	B	C	A				
151	A	C	A	C				
152	A	D	A	B				
153	A	D	A	C				
154	A	D	A	D				
155	A	D	A	D	**	*		
156	A	D	A	A				
157	A	A	A	A	***	**	D	D
158	A	A	A	A	***	***	D	D
159	A	A	A	A	***	**	D	D
160	A	D	A	D				
161	A	A	A	A	***	***		
162	A	A	A	C	***	**		
163	D	C	D	D				
164	A	A	A	C	***	**		
165	A	A	A	B				
166	B	D	A	D				
167	A	C	A	D	***	*		
168	B	D	D	D				
169	C	D	D	D				
170	A	A			***	**		
171	A	D	A	D	**	*		
172	A	A	A	B	***	***		
173	A	A	A	B	***	***		
174	A	D	A	C				
175	A	A	A	A	***	**		
176	A	A	A	A	***	***		
177	C	D						
178	A	A						
179	A	B						
180	A	D						
181	A	A	A	A				
182	A	A	A	A				
183			C	C				
184			D	C				
185	A	D	A	D			D	D
186	B	D	A	D				
187	A	C	A	D			D	D
188	A	D	A	D			D	D
189	A	D	A	D				
190	C	C	D	B				
191	A	D	A	D				
192	A	D	C	D				
193	C	A	C	A				

194								
195	A	A	D	A	***	***		
196	A	A			***	***		
197	A	A	A	A	***	**		
198			A	A				
199	A	A	A	A	***	**	A	D
200			A	A	***	***		
201			A	A	***	***		
202			A	A	***	***		
203	A	A	A	A				
204			A	A	***	***		
205			A	A	***	***		
206			A	A	***	***		
207	A	D	A	D			D	D
208			A	A	***	***		
209	A	A	A	A	***	**		
210	A	A	A	A	**	*	D	D
211	A	D	A	D			D	D
212	A	D	A	D			D	D
213	A		A		***			
214	B		A					
215	A		A		**			
216	A		A		***			
217	A		A		***			
218	A		A		**			
219	A		A		***			
220	A		A		***		C	
221	A		A		***			
222	A		A		***			
223	A		D					
224	A		A					
225	A		A		**			
226	A		A					
227	A		C					
228	A		A		**			
229	C		D					
230	A		A		***		D	
231	A		A		***			
232	A		A		***			
233	A		A		**			
234	A		A		***			
235	A		A		***			
236	A		A		***			
237			A					
238	A		A		**			
239	A		A		***			
240	A		A		***			
241	A		A		***		D	
242	A		A		***			
243	A		A		**			
244	A		A		***			
245	A		A		***		D	
246	A		A		**			
247	A		A		**			
248	C		D					
249	A		A		**			
250	A		A		**			
251	A		A		***		D	

252	A		A		***		D	
253	A		A		***			
254	A		A		***			
255	A		A		**			
256	A		B		**			
257	A		A		***		A	
258	A		A		***			
259	A		A		***			
260	A		A		***		A	
261	A		A		***			
262	A		B		**			
263	A		A					
264	A		A					
265	A		A		**			
266	A		A		***			
267	A		A		**			
268	A		A		***			
269	A		A		***		D	
270	A		A					
271	A		A		***			
272	A		A		***			
273	A (10 мкМ)							
274	A		A		***			
275	A		A		***			
276	A		A		***			
277	A		A					
278	A		A		***			
279	A		A					
280	A		A		***			
281	A		A					
282	B		D					
283	A		A		***			
284	A		A		***			
285	A		A		**			
286	A		A		***			
287	C		D					
288	A		A		**			
289	A		A		***			
290	A		A		***			
291	A		A		***		C	
292	A		A		**			
293	A		A		***			
294	A		A					
295	B		A					
296	A		A		***			
297	A		A		***			
298	A		A					
299	A		A		***			
300	A (10 мкМ)		D					
301	A (10 мкМ)		D					
302	A (10 мкМ)		D					
303			A		***			
304	A		A		***			
305	B		D					
306	A		A		***			
307	A		A		***		D	
308	A		A		***		D	
309	A		A		**			

310	A		A				
311	A		A		***		D
312	A		A		**		
313	A		A		***		
314	A		A		***		
315	A		A				
316	A		A				
317	A		A				
318	A		A		***		
319	A		A		***		
320	A		A		***		
321	A		A		***		
322	A		A				
323	A		A		***		
324	C		D				
325	A		A		***		
326	A		A				
327	A		A		***		D
328	A		A				D
329	A		A		***		
330	A		A		**		
331	A		A		***		
332	A		A				
333	A		A		***		
334	B		D				
335	A		A		**		
336	A		B				
337	A		A		***		D
338	A		A		**		
339	A		A		***		
340	A		A				
341	A		A		***		
342	A		A		**		
343	C		D				
344			A				
345	A		A		***		
346	A		A		***		
347	A		A		***		D
348	A		A		***		
349	A		A		***		
350	A		A				
351	A		A		***		
352	A		A		***		
353	A		A		***		
354	A		A				
355	A		A		***		
356	A		A		**		
357	A		A		***		
358	A		A		***		
359	A		A		***		D
360	A		A		***		D
361	A		A				
362	A		A				
363	D		D				
364	A		A		**		D
365	A		A				D
366	A (10 мкМ)		D				
367	A		A		**		

368	A		A		***			
369	A		A					
370			A		**			
371	A		A		***			
372	D		C					
373	A		A		***			
374	A		A		***			
375	A		A		***			
376	A		A		**			
377	D		D					
378	A		A		***			
379	A		A					
380	A		A		***			
381	A		A		***		D	
382	A		A				D	
383	A		A					
384	A		A		***		D	
385	A		A		***		D	
386	B		A					
387			A		**			
388	A		A		***		D	
389	A		A		***			
390	A		A		**			
391	A		A		***			
392	A		A		**		D	
393	A		A				D	
394	A		A				D	
395	A		A				D	
396	A		A		***			
397	A		A		***		D	
398	A		A		***			
399	A		A		***			
400	A (10 мкМ)		D					
401	C		D					
402					*			
403	A		A				D	
404	A		A				D	
405	A		A					
406					**			
407					**			
408	A		A		***			
409	A		A		**			
410			A		**			
411			A		**			
412			D		*			
413	A		A				D	
414	A		A		***			
415	A		A					
416	A		A		***			
417	C		D					
418	C		D					
419			A		**			
420			A					
421			A					
422			A		**			
423			A					
424			A		***		A	
425			A					

426			A		***		A	
427			A		**			
428			A		***			
429			A		***			
430			A		***			
431			A		***			
432			A		***			
433			A		***		A	
434			A		***			
435			A		***			
436			A		***			
437			A		***			
438			A		**			
439			A		***			
440			A		***			
441			A		**			
442			A		***			
443			A		***			
444			B		*			
445			A					
446			A					
447	A (10 мкМ)							
448			A		***			
449			A					
450	A		A		***			
451	A		A		***		D	
452	A		A					
453			A	D	***	*	D	D
454	A	D	A	D			D	D
455	A		A					
456	A	D	A	D			D	D

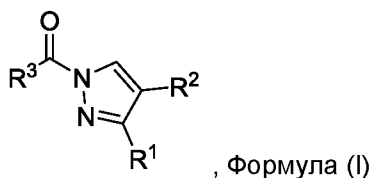
*** IC₅₀ складає менше або дорівнює 100 нМ; ** IC₅₀ складає більше 100 нМ і менше 1 мкМ;
 * IC₅₀ складає більше або дорівнює 1 мкМ і менше або дорівнює 10 мкМ.

A = % інгібування, який більше або дорівнює 75 %; B = % інгібування, який більше або дорівнює 50 % і менше 75 %; C = % інгібування, який більше або дорівнює 25 % і менше 50 %;
 D = % інгібування, який більше або дорівнює 0 % і менше 25 %.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):

5

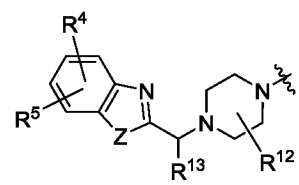
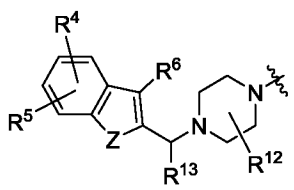
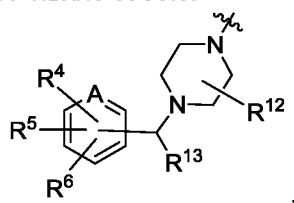


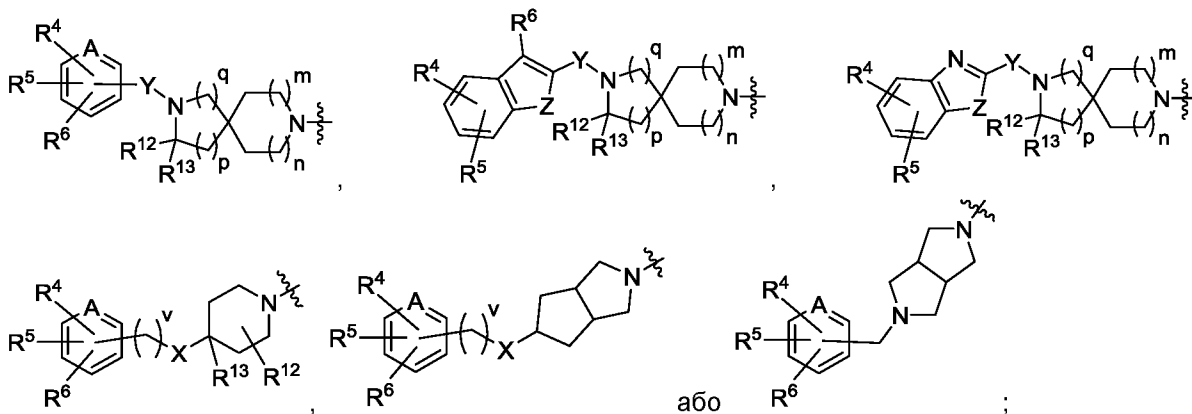
де:

R¹ являє собою -C(O)OR¹⁵ або -C(O)NR¹⁰R¹¹;

10 R² являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл або C₁₋₆галогеналкіл;

R³ являє собою:





A являє собою N або C(H);

X являє собою -O-, -N(R¹⁶)- або -CH₂N(R¹⁶)CH₂-;

5 Y являє собою -CH₂- або -C(O)-;

Z являє собою -S-, -O- або -N(R¹⁸)-;

R⁴ являє собою H, галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆галогеналкіл, -C(O)NR⁸R⁹, C₃₋₈циклоалкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₃₋₈циклоалкіл, C₂₋₉гетероциклоалкіл, -C₁₋₆алкіл-C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

R⁵ являє собою H, галоген, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, C₁₋₆галогеналкокси або феніл;

R⁶ являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

R⁷ являє собою H, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆галогеналкіл, -C₁₋₆алкіл-OH, C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил, де C₂₋₉гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀арил або C₁₋₉гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R¹⁴;

кожний R⁸ і кожний R⁹ незалежно вибраний з H і C₁₋₆алкілу; або R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, об'єднані з утворенням гетероциклоалкільного кільця;

кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R¹² являє собою H, галоген або C₁₋₆алкіл;

20 R¹³ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

кожний R¹⁴ незалежно вибраний з галогену, -OH, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆галогеналкілу, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкіл-OH, C₃₋₈циклоалкілу, -C(O)OH, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-C₁₋₆алкілу і -N(R¹⁷)C(O)-C₁₋₆алкілу;

R¹⁵ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R¹⁶ являє собою H, C₁₋₆алкіл, -C(O)-C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆алкіл-OH або -CH₂CO₂H;

25 R¹⁷ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

R¹⁸ являє собою H або C₁₋₆алкіл;

v дорівнює 0 або 1;

n дорівнює 0 або 1;

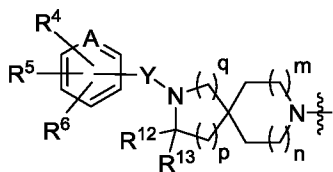
m дорівнює 0 або 1;

30 p дорівнює 0, 1 або 2; i

q дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R³ являє собою



35

3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де m дорівнює 1, n дорівнює 1, q дорівнює 0 і p дорівнює 2.

4. Сполука за будь-яким з пп. 2-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y являє собою -CH₂-.

40 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹³ являє собою H і R¹² являє собою H.

6. Сполука за будь-яким з пп. 2-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A являє собою C(H).

7. Сполука за будь-яким з пп. 2-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁶ являє собою H.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R⁴ являє собою

галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил або C_{1-9} гетероарил, де C_{2-9} гетероциклоалкіл, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{2-9} гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил необов'язково заміщені 1 або 2 R^{14} .

9. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою галоген або R^4 являє собою C_{2-9} гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1 або 2 R^{14} .

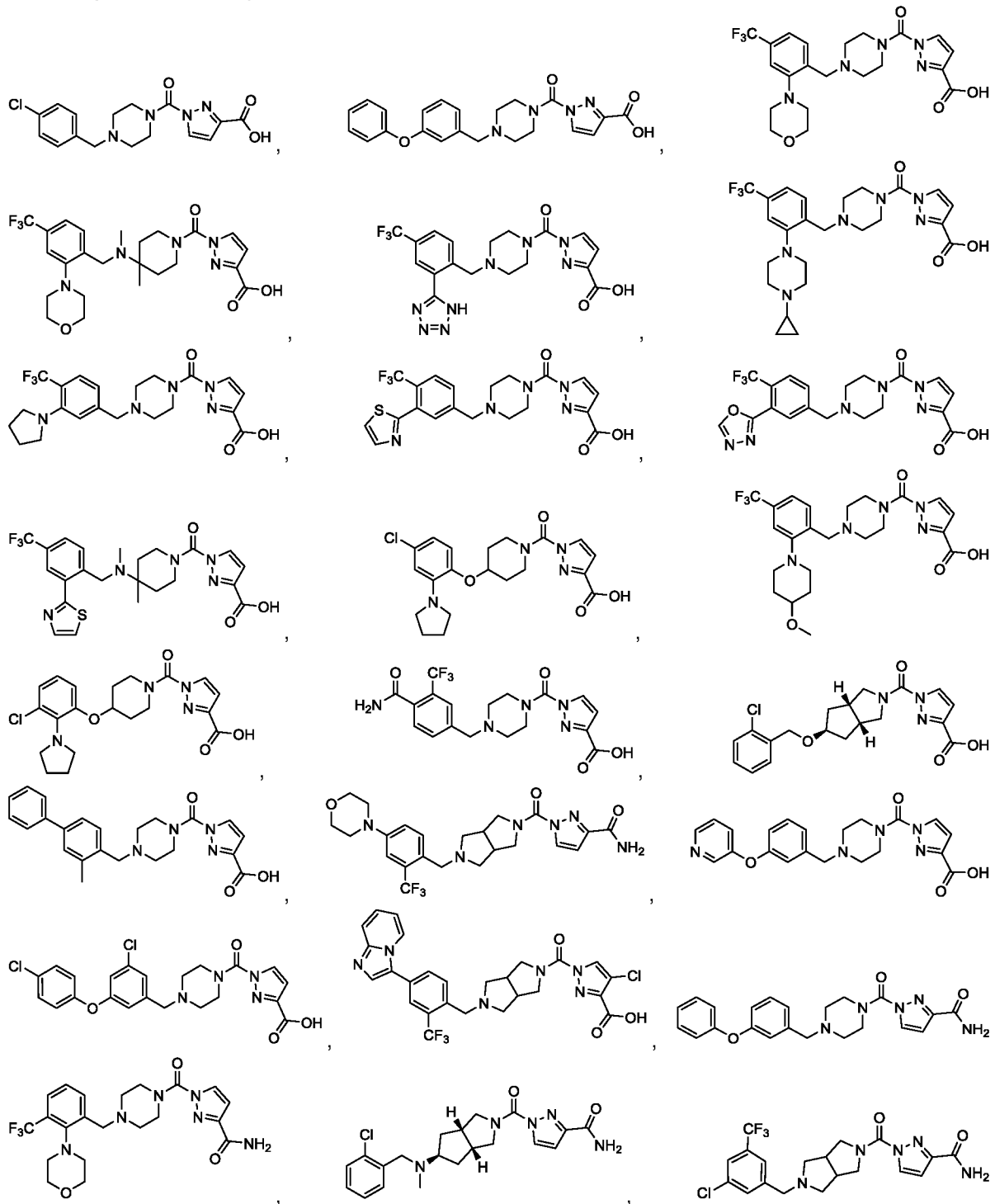
10. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 являє собою незаміщений C_{2-9} гетероциклоалкіл.

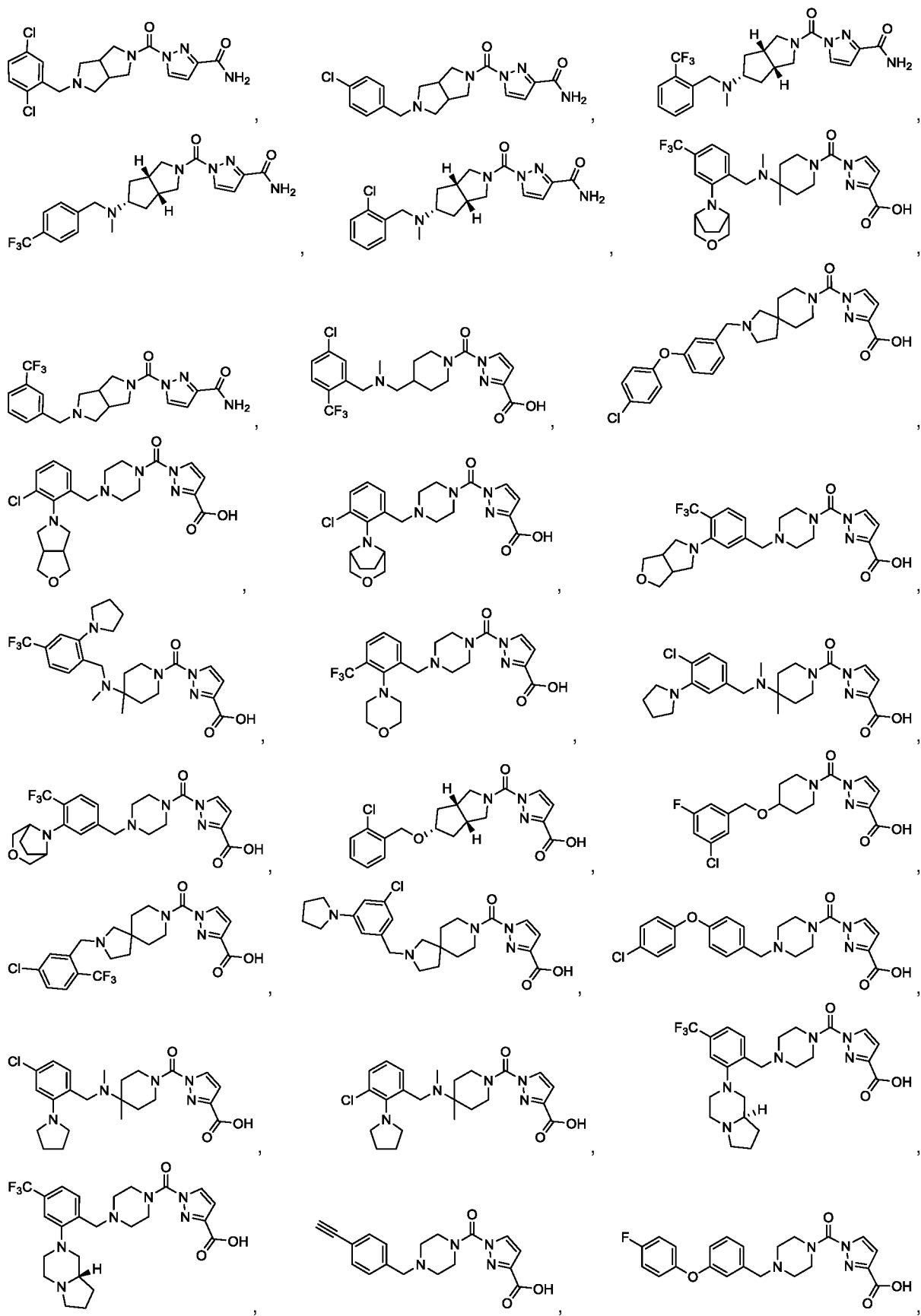
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^5 являє собою H, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл або C_{1-6} галогеналкокси.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою H.

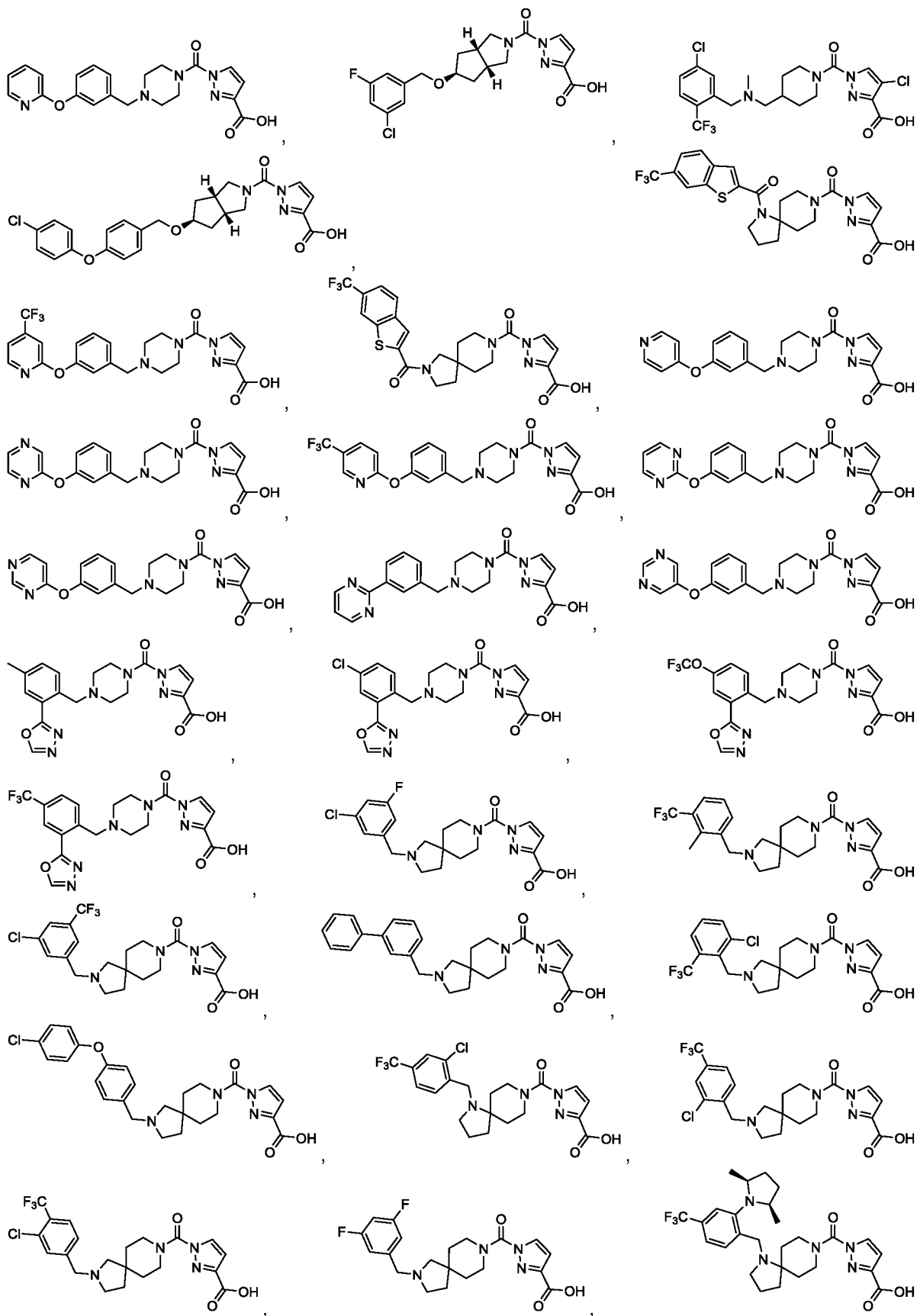
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-C(O)OR^{15}$ і R^{15} являє собою H.

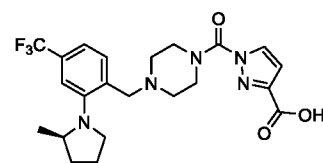
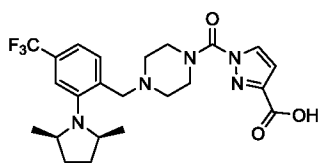
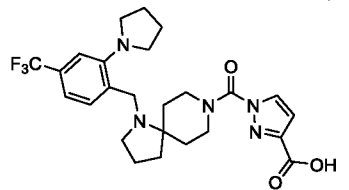
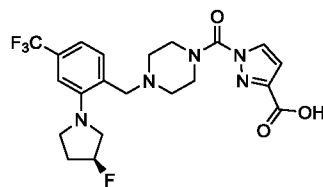
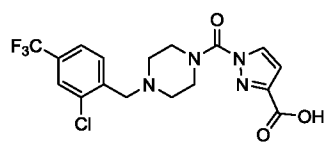
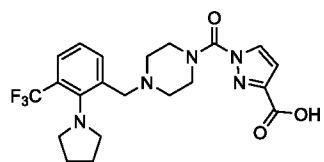
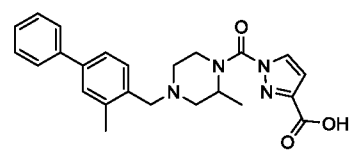
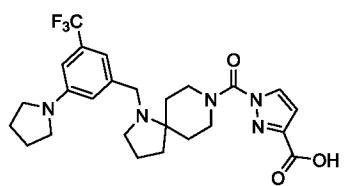
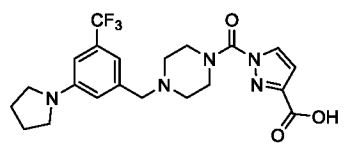
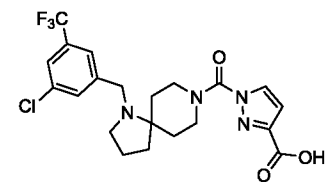
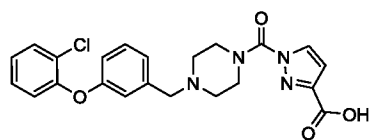
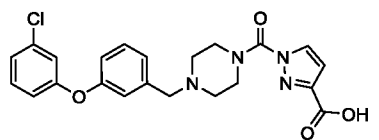
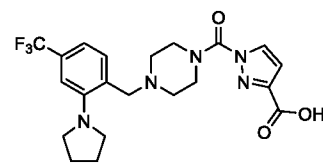
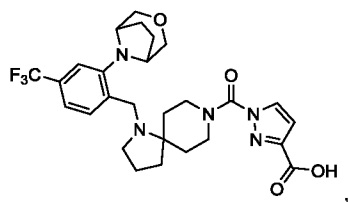
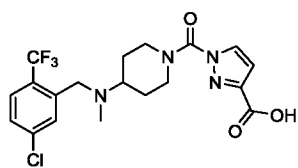
14. Сполука за п. 1, вибрана з:



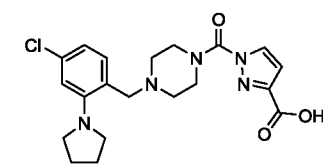
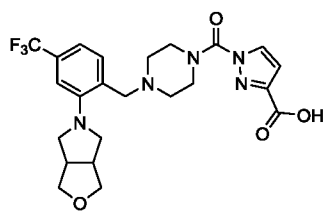
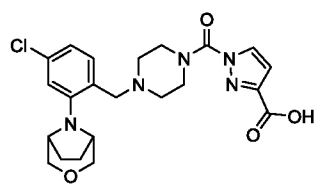
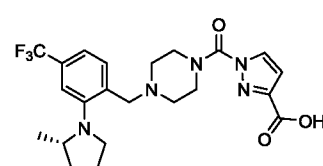
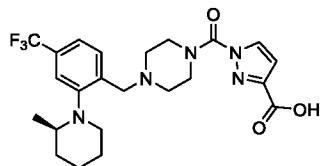
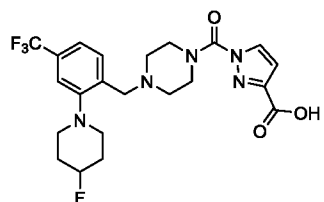
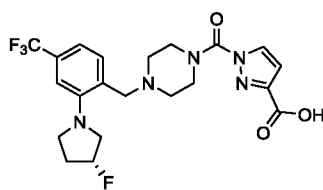
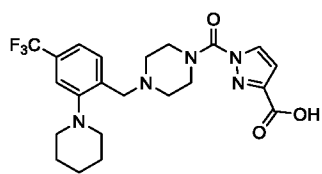
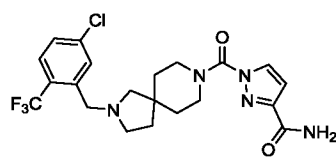
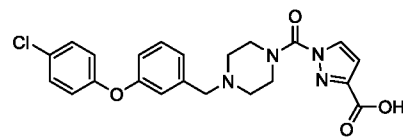
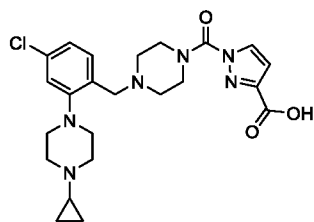
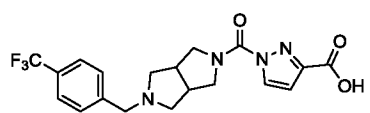


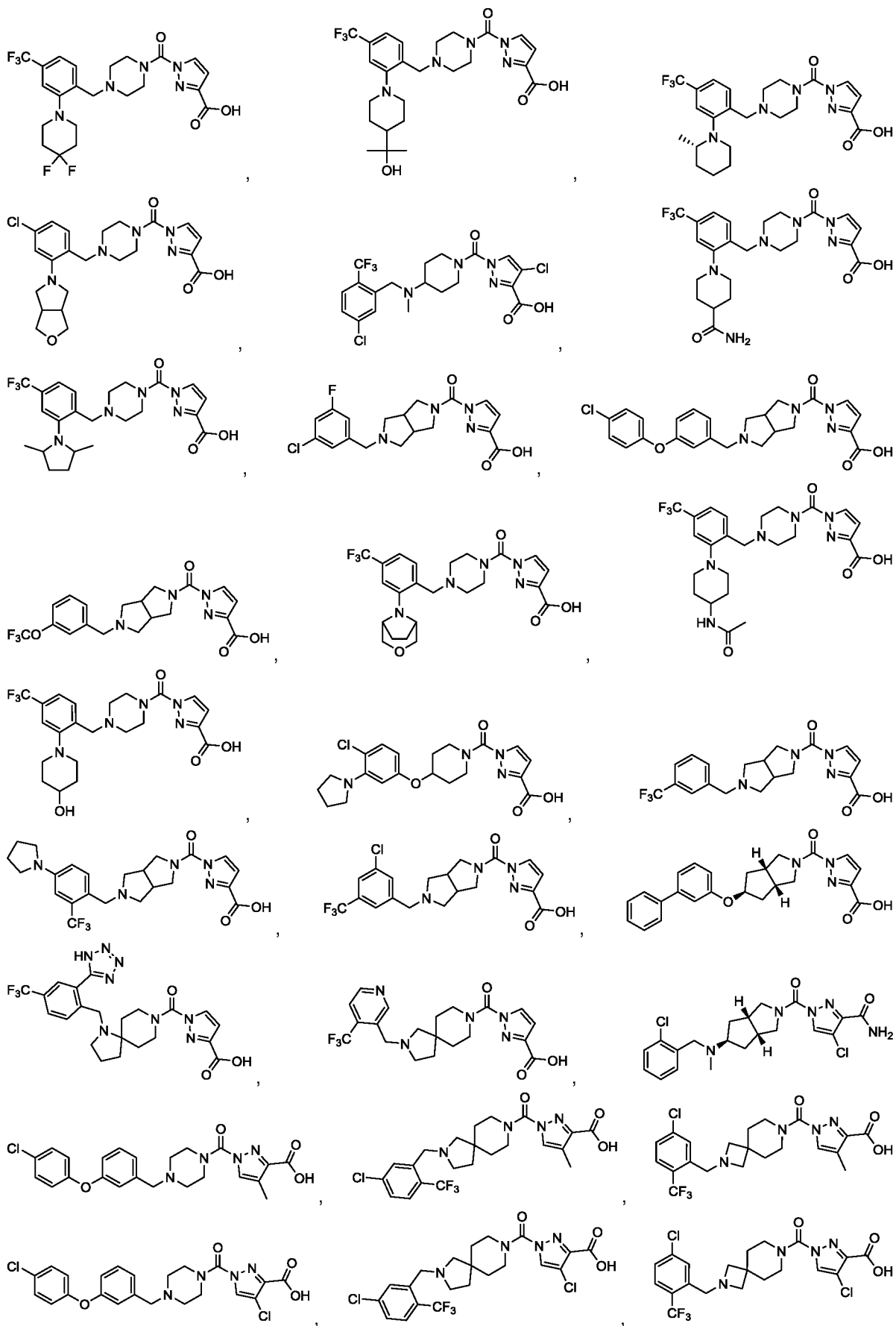
5

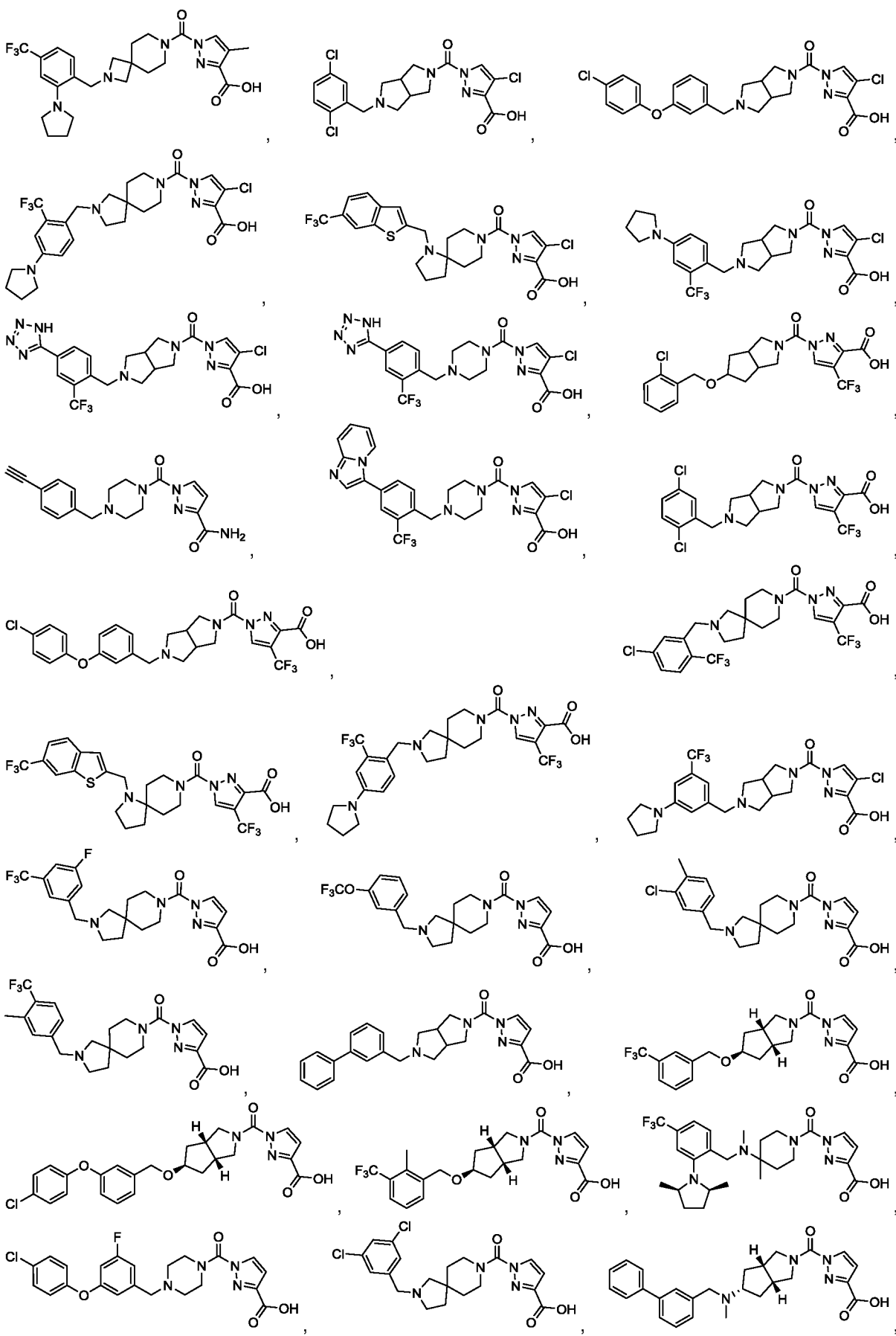




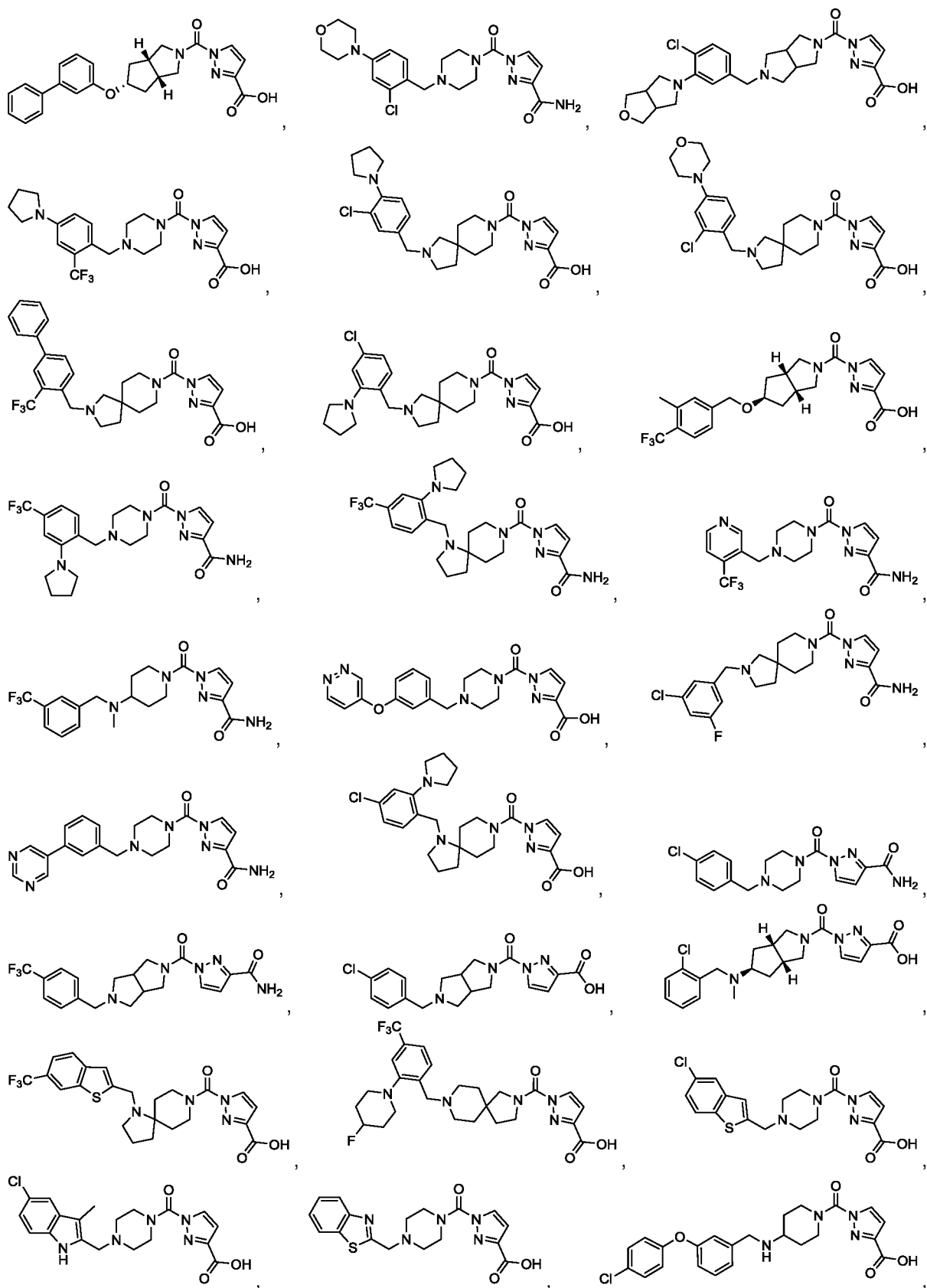
5

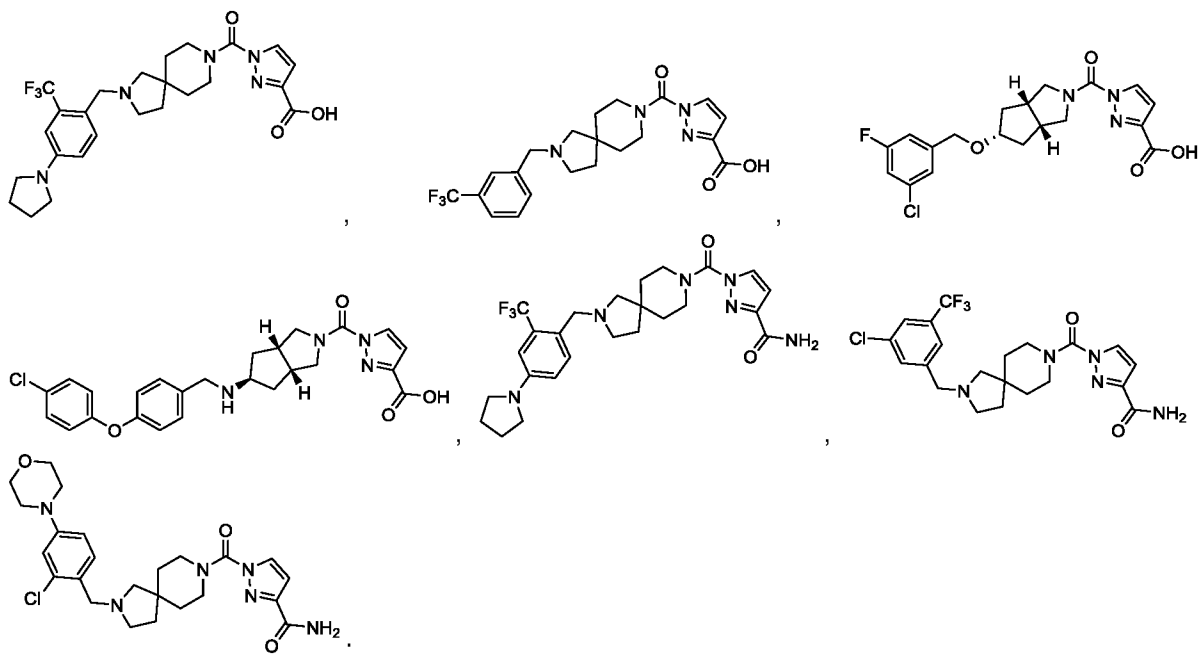






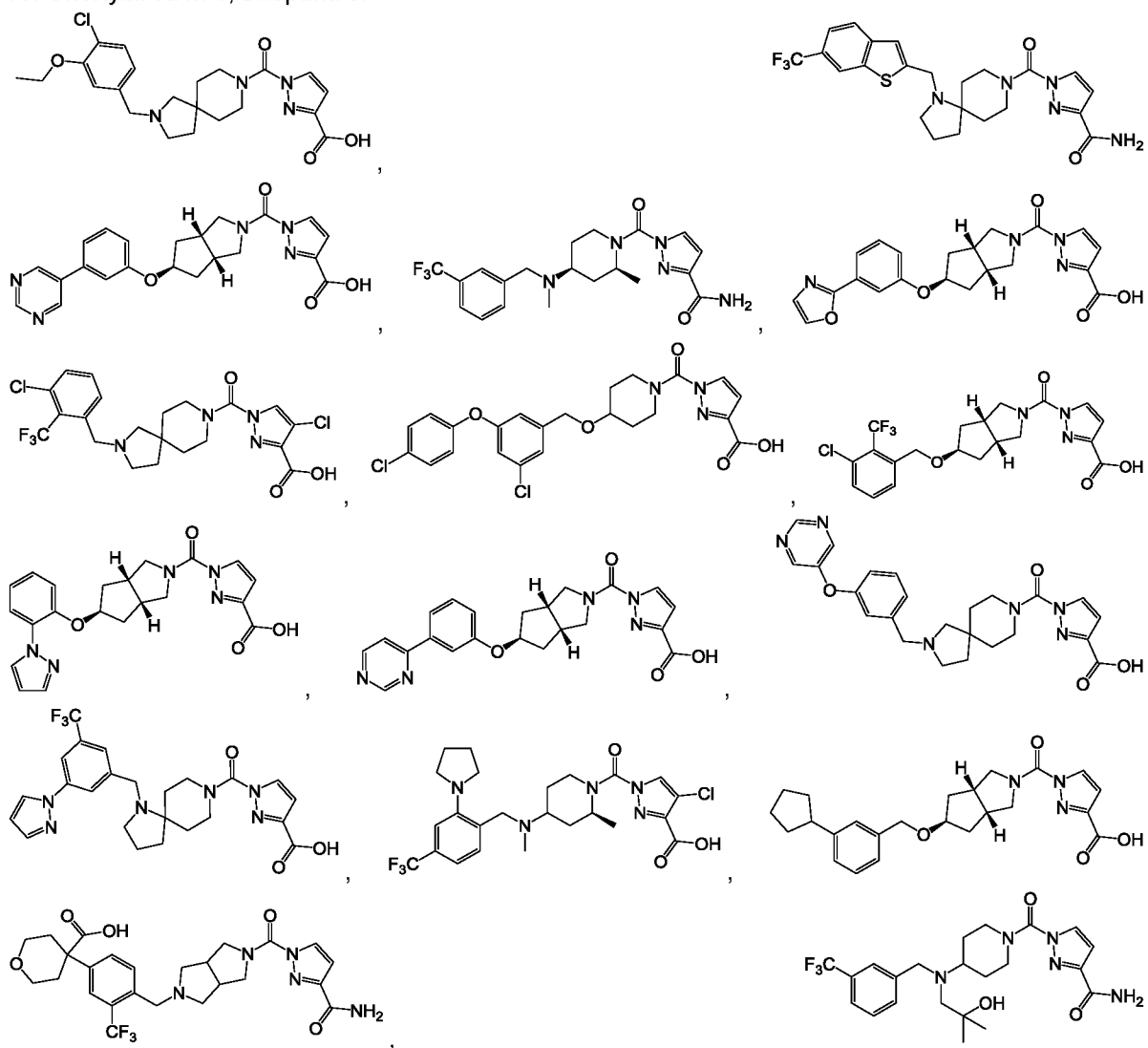
5





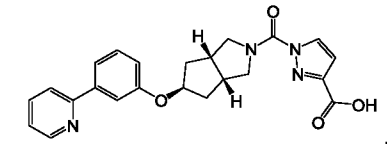
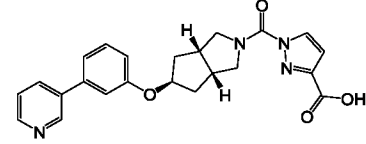
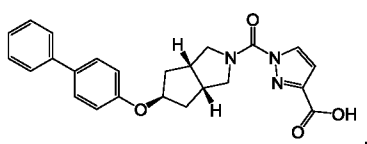
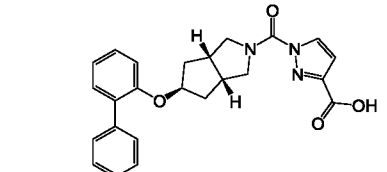
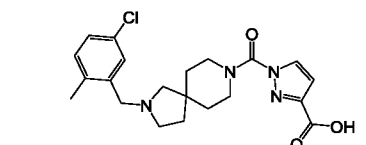
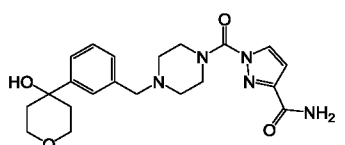
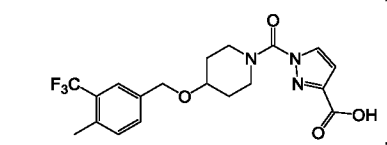
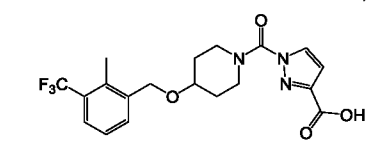
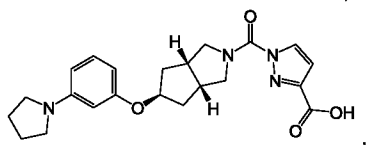
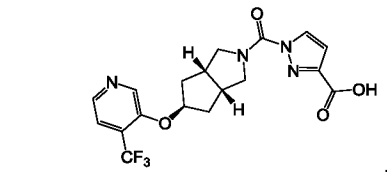
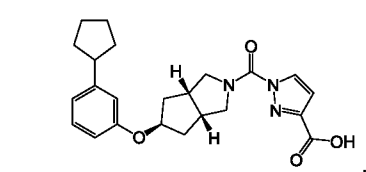
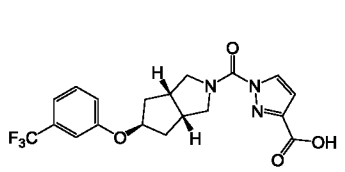
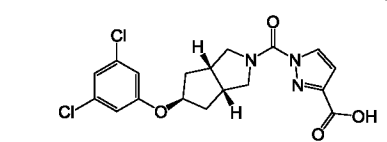
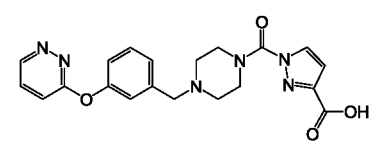
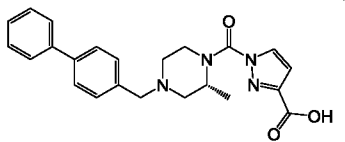
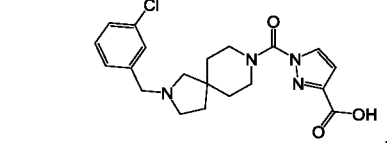
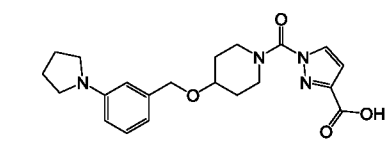
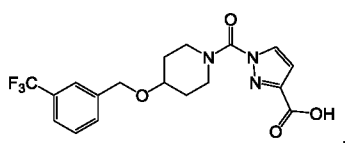
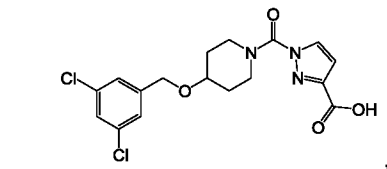
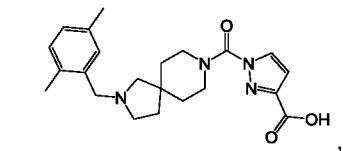
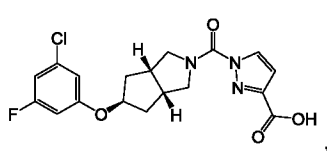
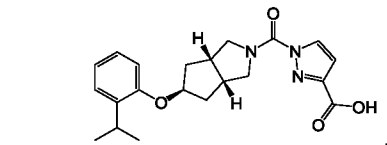
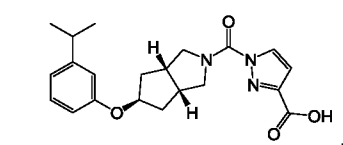
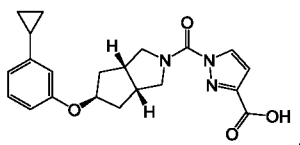
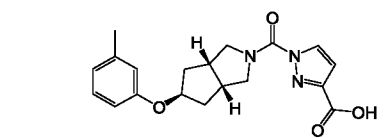
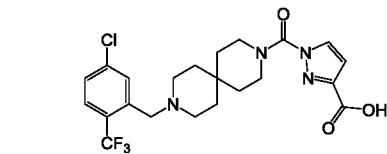
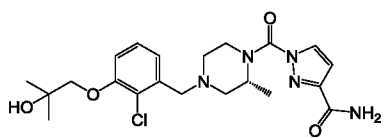
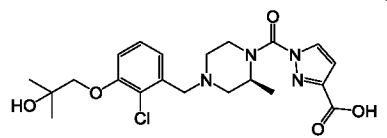
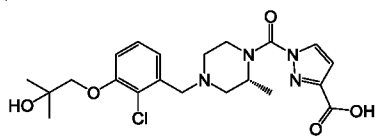
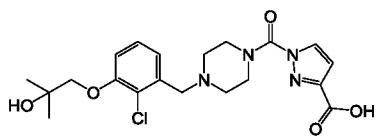
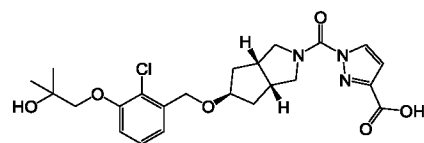
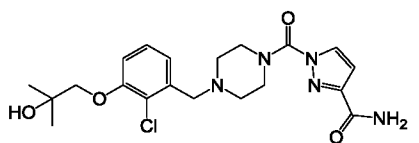
або її фармацевтично прийнятна сіль.

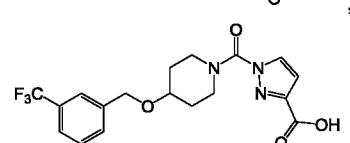
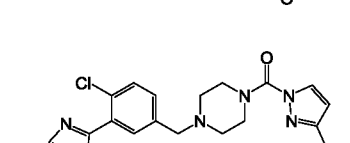
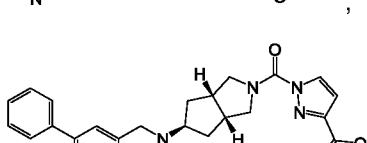
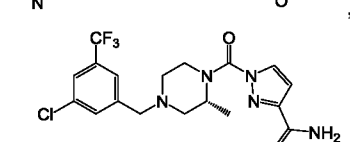
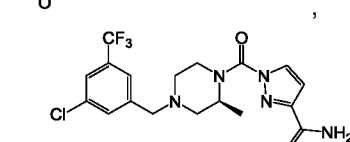
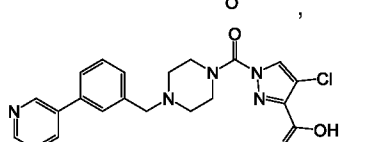
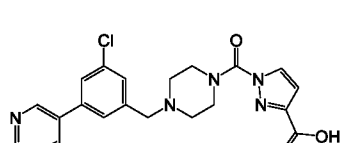
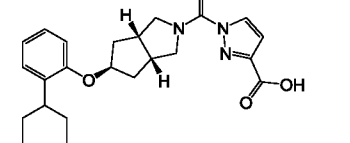
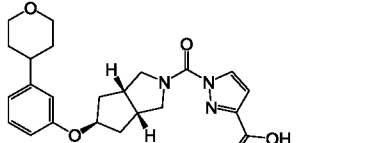
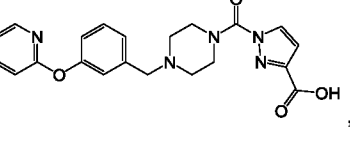
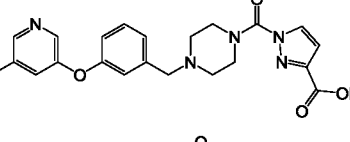
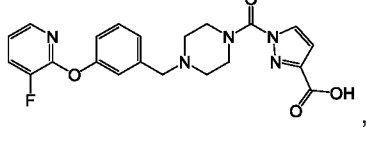
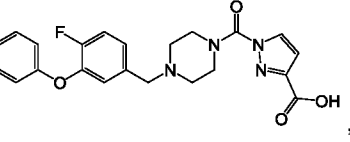
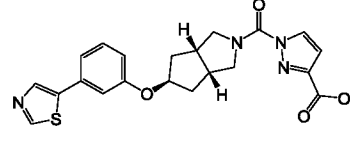
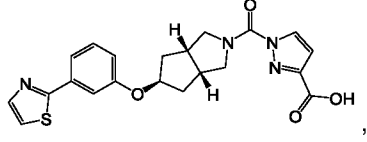
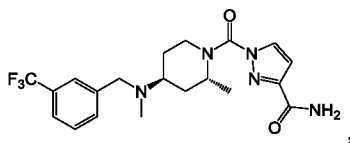
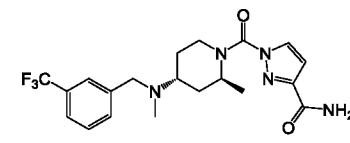
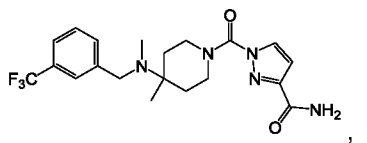
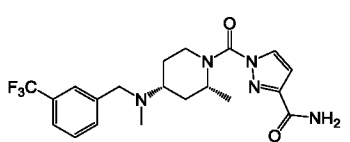
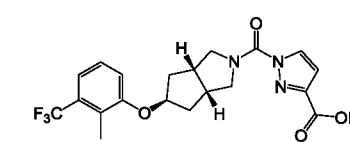
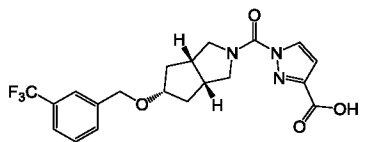
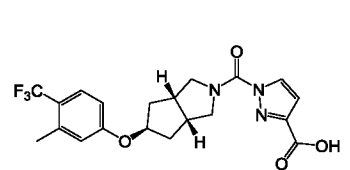
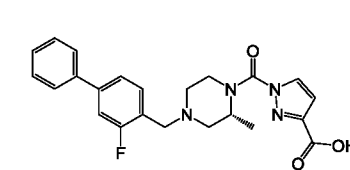
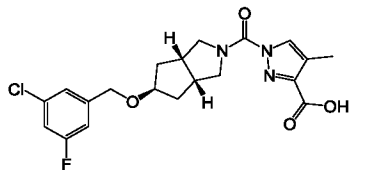
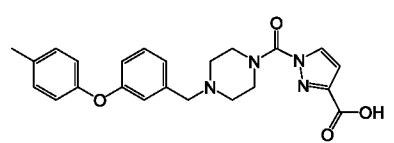
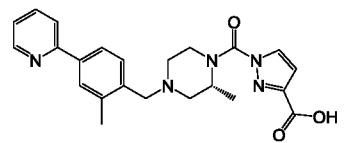
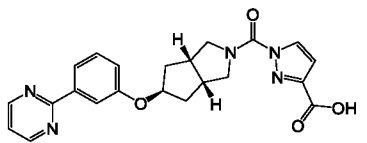
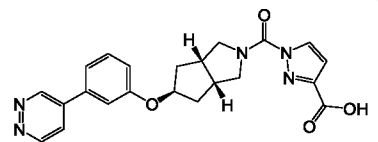
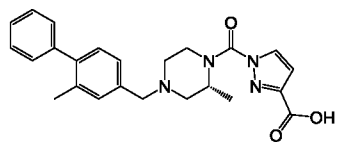
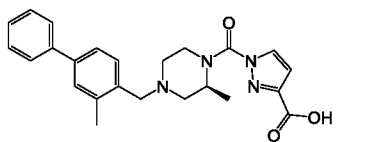
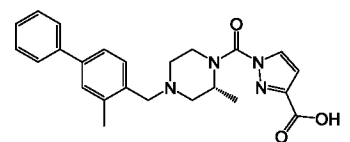
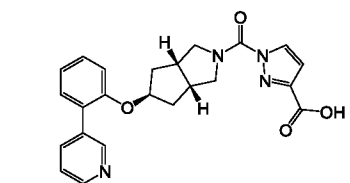
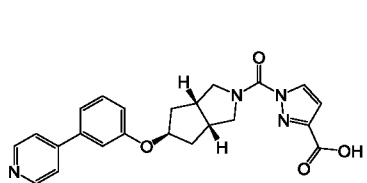
5 15. Сполука за п. 1, вибрана з:



5

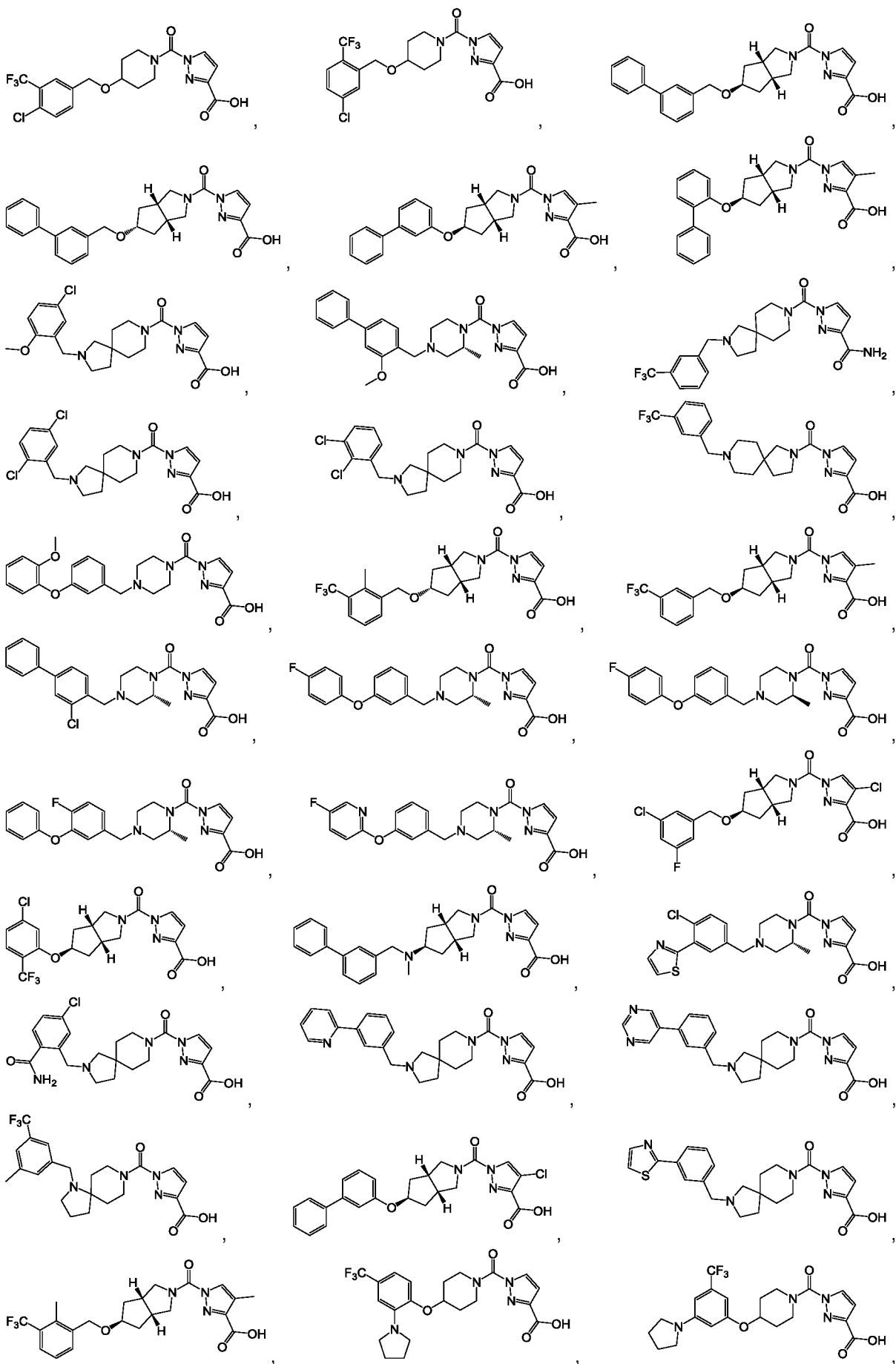
10

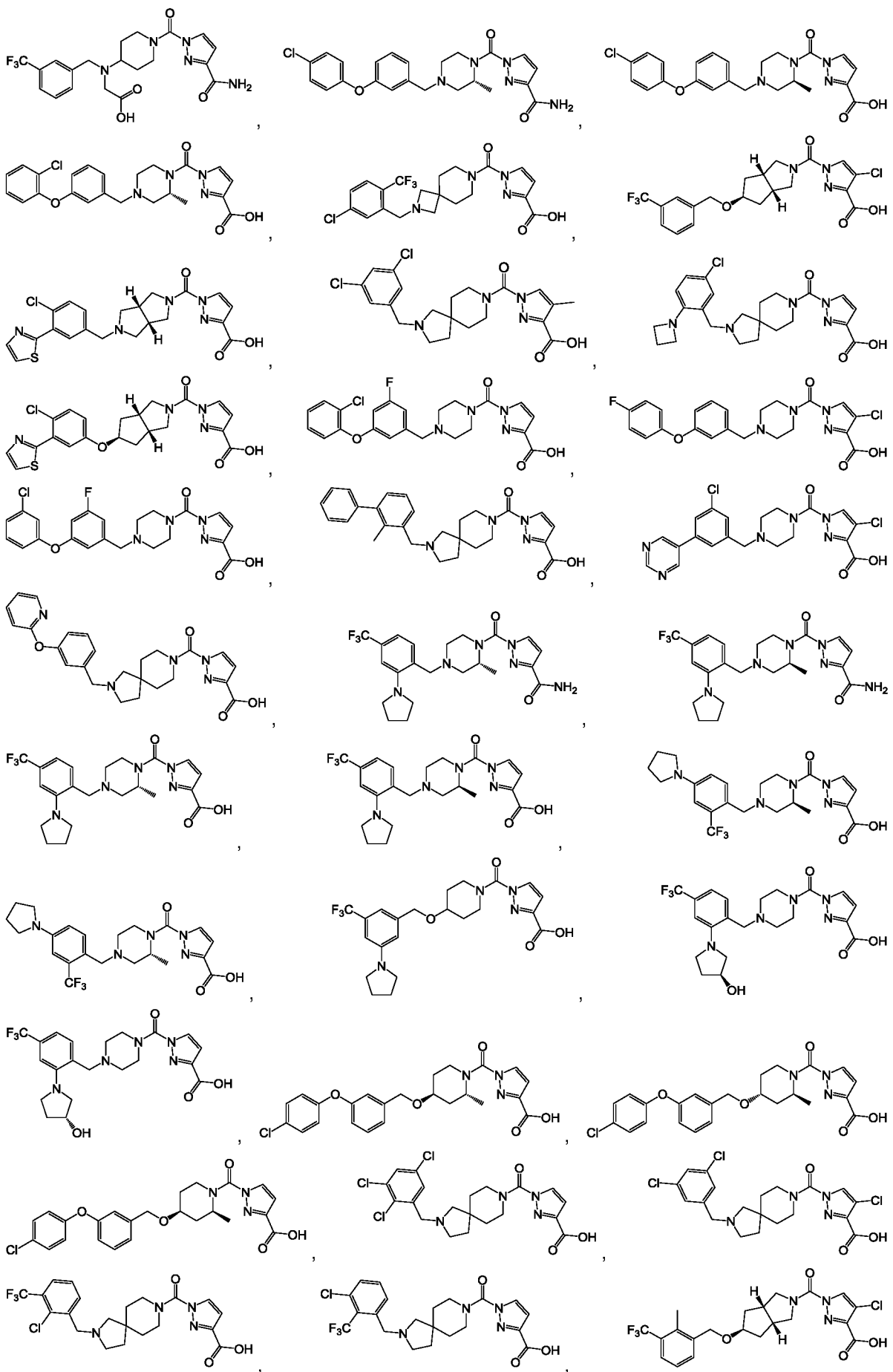


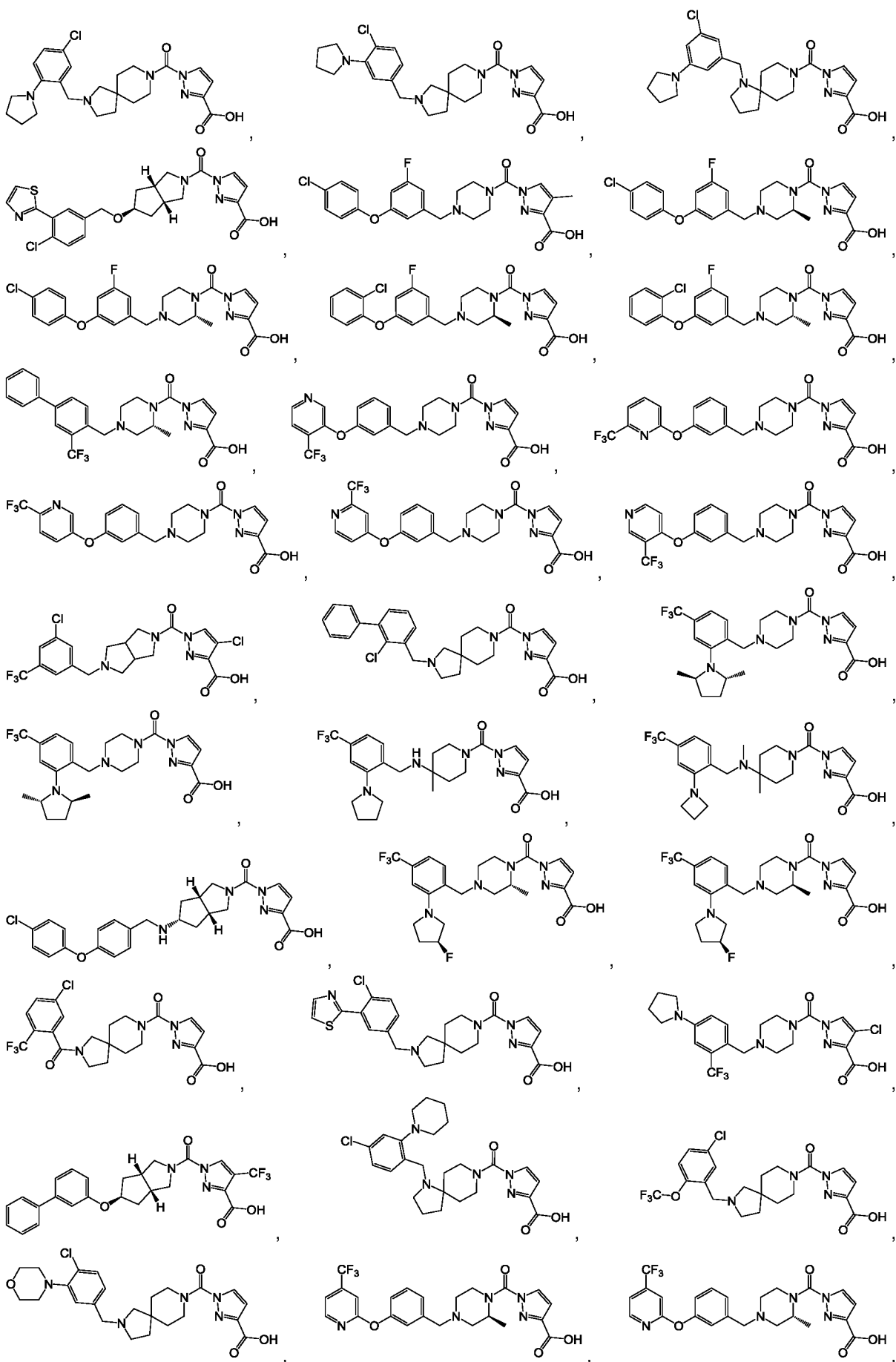


5

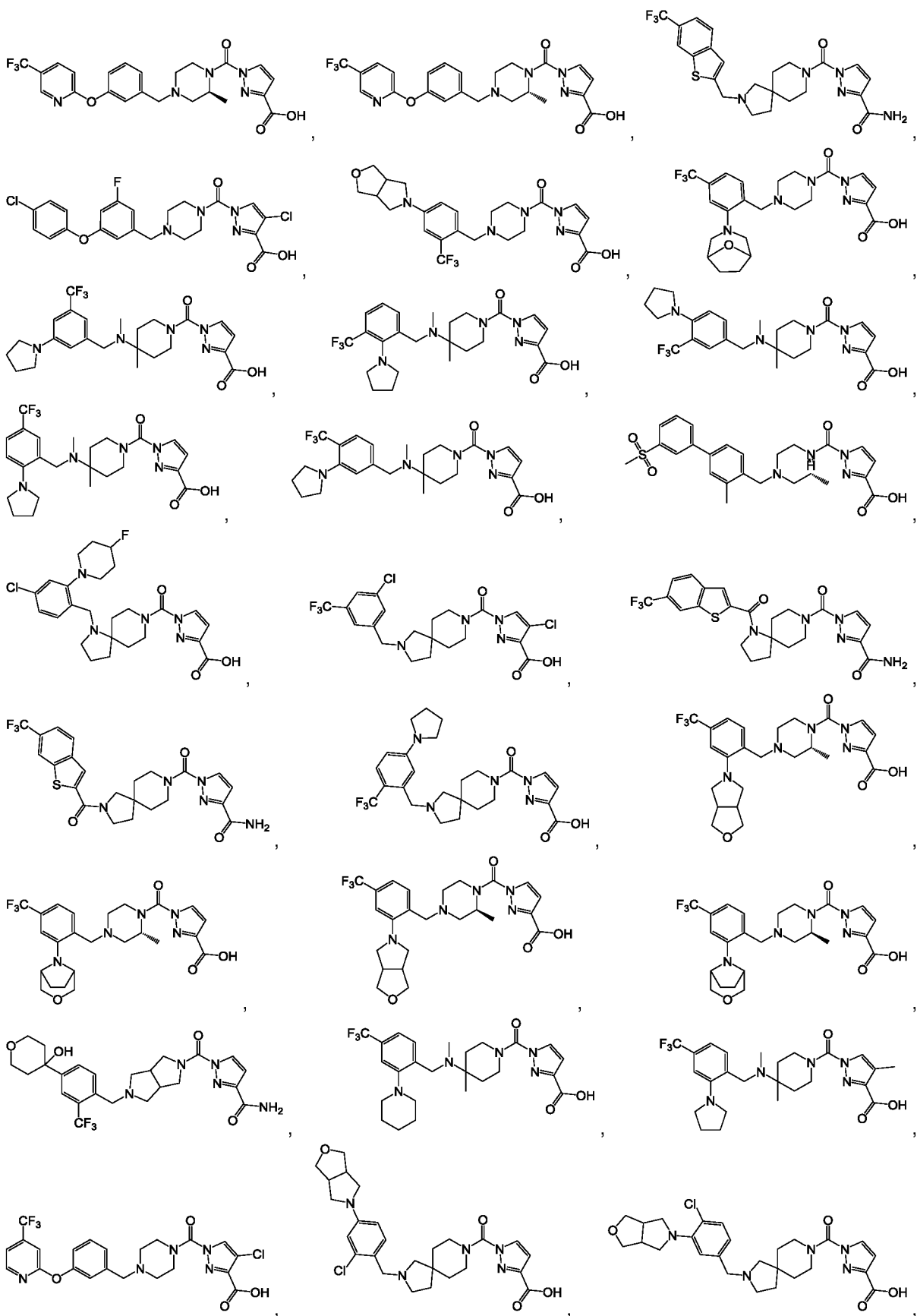
10

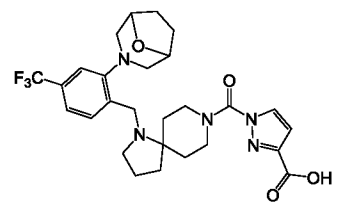
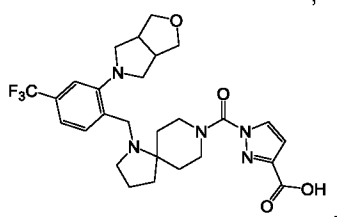
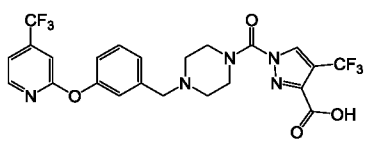
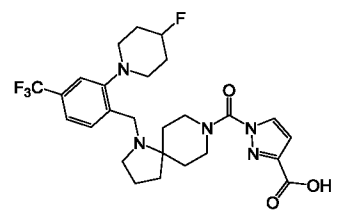
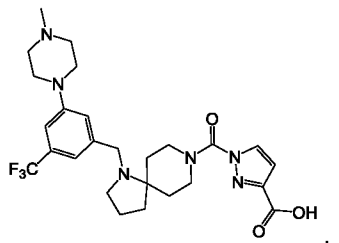
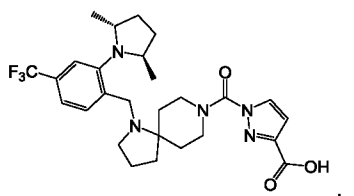
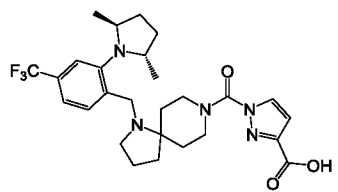
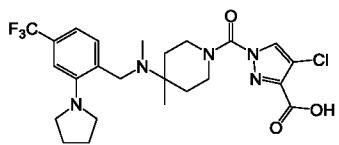
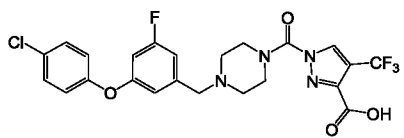
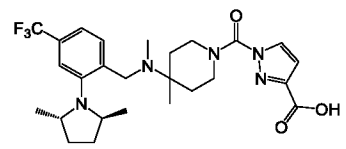
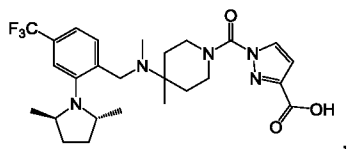
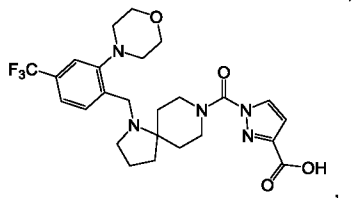
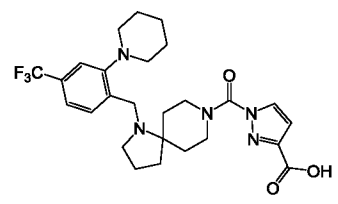
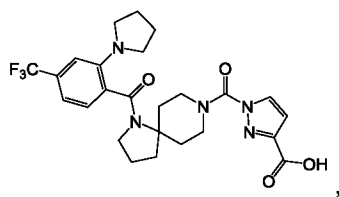
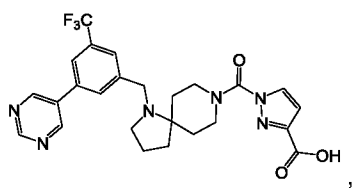




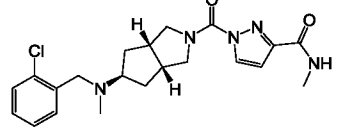
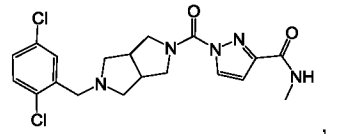
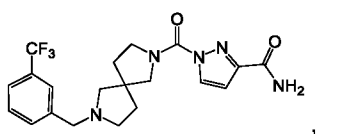
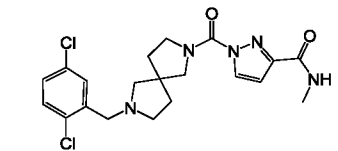
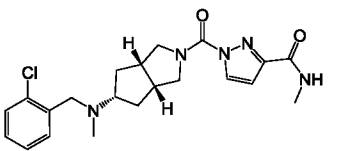
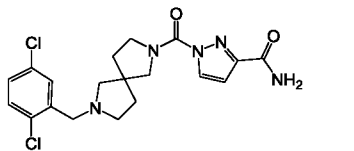
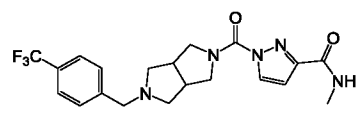
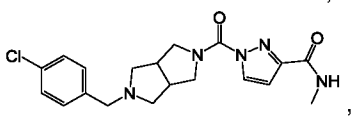
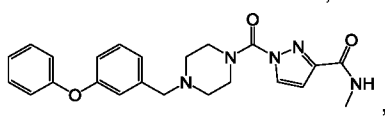
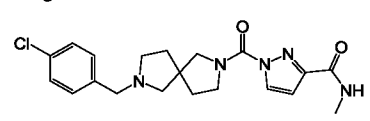
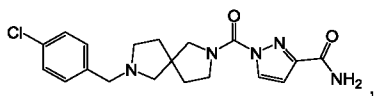
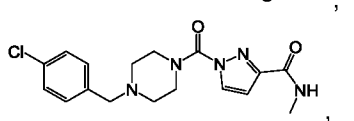
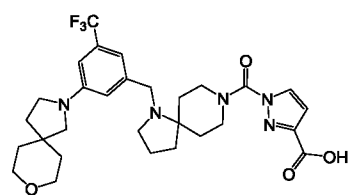
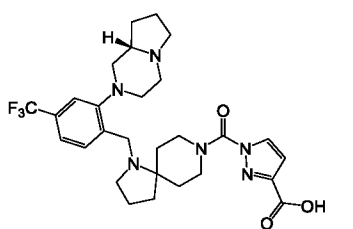
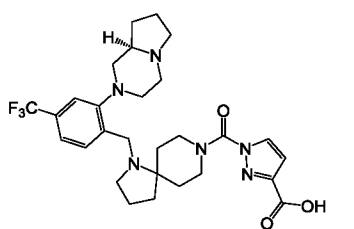


5

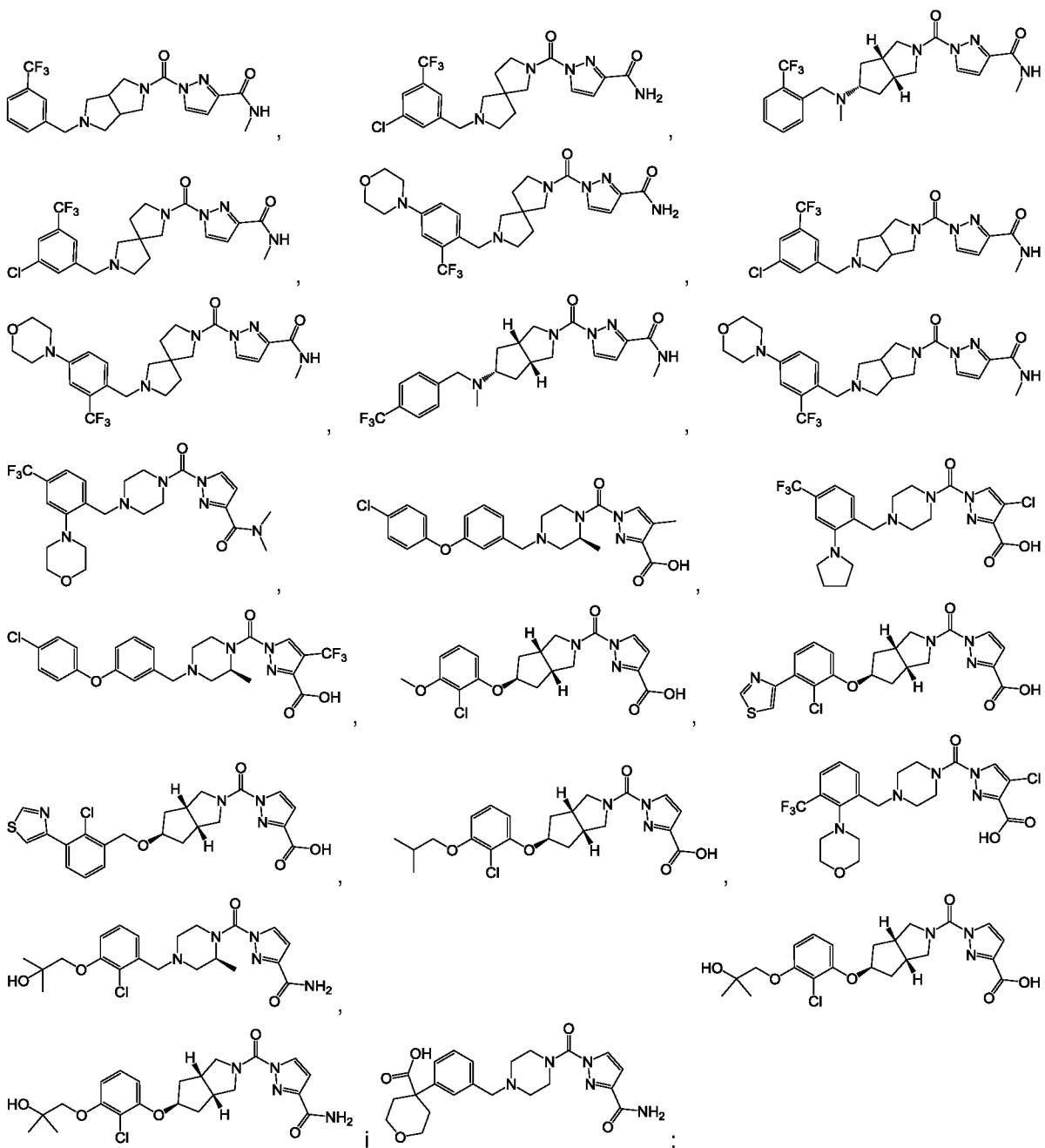




5

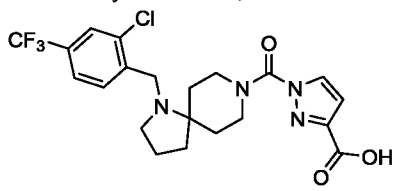


10



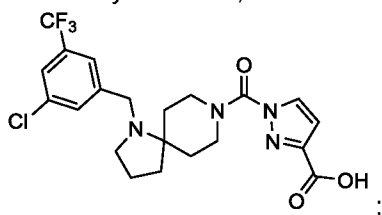
або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука за п. 1, яка являє собою



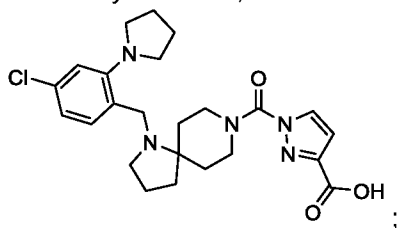
або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Сполука за п. 1, яка являє собою



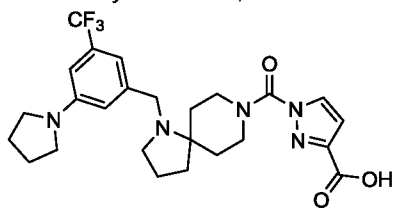
або її фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука за п. 1, яка являє собою



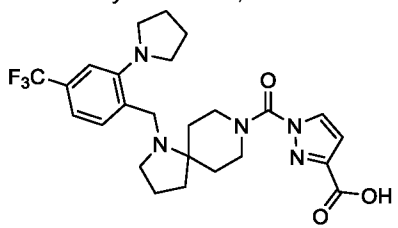
або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 19. Сполука за п. 1, яка являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Сполука за п. 1, яка являє собою



10 або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

15 22. Спосіб усунення болю у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятної солі.

23. Спосіб лікування мігрені у пацієнта, який потребує цього, який передбачає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятної солі.

20