

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2020140891, 31.05.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

31.05.2016 GB 1609517.6;
31.05.2016 US 62/343,363;
08.02.2017 GB 1702044.7;
08.02.2017 US 62/456,219

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки, из которой данная заявка выделена:

2018141881 28.11.2018

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2021 Бюл. № 4

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"(71) Заявитель(и):
КАЛВИСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (GB)(72) Автор(ы):
ДЭЙВИ, Ребекка Луиз (GB),
ЭДВАРДС, Ханна Джой (GB),
ЭВАНС, Дэвид Майкл (GB),
ХОДГСОН, Саймон Тинби (GB),
ПЕТЕН, Стефан Джон (GB),
РУКЕР, Дэвид Филип (GB)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КАЛЛИКРЕИНА

(57) Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(4-фтор-5-метоксипиридин-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-(метоксиметил)-N-[(5-метоксипиридин-3-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-(метоксиметил)-N-[(6-метоксипиридин-4-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-амино-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;

3-(диметиламино)-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-циано-2-метоксипиридин-4-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-циано-3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-(метоксиметил)-N-[(4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)

Стр.: 1

A

2020140891

RU

R U 2 0 2 0 1 4 0 8 9 1 A

1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[5-метокси-2-метилфенил]метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[2-оксопиридин-1-ил]метил}фенил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-амино-N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(диметиламино)-1-({4-[2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-амино-N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(диметиламино)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-амино-N-{[5-метокси-2-(трифторметил)фенил]метил}-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-амино-N-{{[2-(диформетил)-5-метоксифенил]метил}-1-({{4-[{(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[5-фтор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[2-оксопиридин-1-ил]метил}фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[2,6-дифтор-3-метоксифенил)метил]-3-(диметиламино)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({5-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксимо-

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-{4-[5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]}-2-(4-фтор-5-октадекен-1-ил)пиразол-4-карбоксамида;

фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
 N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({5-[(2-оксопиридин-1-ил)

метилјипиридин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
 N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(6-[2-оксопиридин-1-ил)

метилјпиридин-3-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
 N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-1-{4-[{5-фтор-2-оксопиридин-1-ил}метил]фенил}кетон

метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
 N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-{4-[2-оксопиперидин-1-оксипропионил]метил}пиразол-4-карбоксамида;

[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
 N-{{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[4-

метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
 N-{{[2-фтор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[4-(
 1-фтор-1-ил)этил]фенил}метил)карбоксамиды;

метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1-({4-[(2-оксопиридин-1-

RU 2020140891 A

тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
1-{{6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-N-{{5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.
2. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
3-(метоксиметил)-N-[(4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(5-хлор-3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(4-хлор-1-метилпиразол-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.
3. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
3-амино-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-циано-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-{{3-(дифторметил)-4-метоксипиридин-2-ил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(4-метокси-5-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-циано-6-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-{{6-(дифторметил)-3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
1-({4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)

метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{{5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-метокси-2-метилфенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-амино-N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(диметиламино)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-амино-N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{{5-фтор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(5-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-2-ил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(6-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-3-ил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-(4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(5-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-2-ил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(6-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-3-ил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-1-(4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-6-фторфенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-{{6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил}метил}пиразол-4-карбоксамида;

N-{{2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-{{2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил}метил}пиразол-4-карбоксамида;

и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

4. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(5-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-2-ил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(6-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-3-ил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(5-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-2-ил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(6-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-3-ил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

метил]пиридин-3-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

5. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-(метоксиметил)-N-[(6-метоксипиrimидин-4-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-амино-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;

3-(диметиламино)-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-циано-2-метоксипиридин-4-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-(метоксиметил)-N-[(4-метоксипиrimидин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-хлор-3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(4-метокси-5-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

1-({4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-метокси-1-метилпиразол-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(4-хлор-1-метилпиразол-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-

оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-метокси-2-метилфенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-амино-N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(диметиламино)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-фтор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(5-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(6-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-3-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-(4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-фтор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;

3-амино-N-[(5-хлор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-хлор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-хлор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-N-[(2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-[(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил]пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-[(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-[(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-5-ил)метил]пиразол-4-карбоксамида;

1-[(2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-5-ил)метил]-N-[(2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

6. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

3-амино-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;

3-(диметиламино)-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-циано-2-метоксипиридин-4-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-

оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-хлор-3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-((4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

1-({4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[2-оксопиридин-1-ил]метил}фенил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[5-метокси-2-метилфенил]метил]-3-(метоксиметил)-1-{4-[(2-оксопиридин-1-иметил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоқсамида:

3-амино-N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-({4-[2-оксопиридин-1-метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(диметиламино)-1-({4-[(2-оксопириди-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида:

N-{[5-фтор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-{5-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({6-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-3-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

— N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-({4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)тетразол-4-карбоксамида;

N-{{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}метил}тетразол-4-карбоксамида;

метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метилпиразол-4-карбоксамида, N-{[2-фтор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1-{4-[{(2-оксопиридин-1-ил)метил}фенил]метил}-2-(трифторометил)тиадзо-4-карбоксамида.

3-амино-N-[(5-хлор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил)метил]-1-((4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

ил)метил]фенил}метил]пиразол-4-карбоксамида;

оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил]пиразол-4-карбоксамида;
 N-{[2-хлор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-

оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
 3-(метоксиметил)-1-({4-[2-(оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-N-{{2-(1,2,3,4-

тетразол-1-ил)фенил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
 N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{

2020140891
RU A

RU 2020140891 A

(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
1- {[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.
7. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
3-амино-N- [(3-фтор-4-метоксиридин-2-ил)метил]-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- [(3-фтор-4-метоксиридин-2-ил)метил]-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
N- [(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
1- ({4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-N- [(3-фтор-4-метоксиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- [(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
3-амино-N- [(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- [(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(диметиламино)-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- [(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1- ({6-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-3-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- [(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1- ({4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- ({4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- ({4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
3-амино-N- {[5-хлор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-хлор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- ({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
1- {[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.
8. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[6-

(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N-{[2-фтор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1-{[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
N-{[2-фтор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1-{[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
1-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
1-{[6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
1-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
1-{[6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

9. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
1-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
1-{[6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1-{[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
1-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

10. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

11. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-

- (пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
12. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой
N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
13. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой
1-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
14. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой
1-{[6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиridин-3-ил]метил}-N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
15. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой
N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
16. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой
N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1-{[6-(пирролидин-1-ил)пиridин-3-ил]метил}-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
17. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой
1-{[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
18. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой
N-[(3-фтор-4-метоксипиridин-2-ил)метил]-1-{4-[(2-оксопиridин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
19. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой
N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-{5-[(2-оксопиridин-1-ил)метил]пиridин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
20. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой
N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-{6-[(2-оксопиridин-1-ил)метил]пиridин-3-ил}метил)пиразол-4-карбоксамид;
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
21. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
N-[(3-фтор-4-метоксипиridин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-{4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(4-фтор-5-метоксипиridазин-3-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-{4-[(2-оксопиridин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
3-(метоксиметил)-N-[(5-метоксипиridазин-3-ил)метил]-1-{4-[(2-оксопиridин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
3-(метоксиметил)-N-[(6-метокси пиrimидин-4-ил)метил]-1-{4-[(2-оксопиridин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(5-циано-2-метокси пиridин-4-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-{4-[(2-оксопиridин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(5-циано-3-фтор-2-метокси пиridин-4-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-{4-[(2-

ил)метил]фенил }метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

Н-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[
[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

Н-[2-циано-3-метоксифенил]метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[2-оксопиридин-1-ил]метил}фенил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

Н-[(5-метокси-2-метилфенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[{(2-оксопиридин-1-ил)метил}фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

Н-[(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

Н-{{5-фтор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({5-[2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({6-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-3-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-({4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

1 N-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({5-[2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

Н-[(2-циано-5-метоксифенил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({6-[
[(2-оксопиридин-1-ил)метил]пиридин-3-ил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

Н-[2-циано-5-метоксифенил)метил]-1-({4-[5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)метил]-3-(мет-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[4-метилпиразол-1-ил]метил}фенил)метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-{{2-фтор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[4-метилпиразол-1-ил]метил}фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

Н-{{5-хлор-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил}метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

Н-{[2-хлор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-(4-[2-оксопиридин-1-ил]метил)фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

3-(метоксиметил)-1-({4-[$(2\text{-оксопиридин-1-ил})\text{метил}$]фенил}метил)тетразол-1-ил)фенил]метил{пиразол-4-карбоқсамида:

3-(метоксиметил)-N-{[2-метил-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1-(4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил)метил)пиразол-4-карбоксамида:

Н-[2-циано-6-фторфенил]метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метилфенил]метил}пиразол-4-карбоксамида;

Н-[{2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил]пиразол-4-карбоксамида;

N-{[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1-{[6-

Стр.: 14

(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
1- {[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
1- {[6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
1- {[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

22. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[4-(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[4-(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[4-(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[4-(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1- {[4-(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
3-амино-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1- {[4-(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
3-амино-N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1- {[4-(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
3-(диметиламино)-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1- {[4-(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
3-(диметиламино)-N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1- {[4-(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)-1- {[2-(пирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}пиразол-4-карбоксамида;
N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1- {[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-1- {[6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
1- {[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N- {[2-фтор-3-метокси-6-

(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
1- {[6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-N- {[2-фтор-3-метокси-6-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
1- {[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиrimидин-5-ил]метил}-N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
1- {[6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]метил}-N- {[5-метокси-2-(1,2,3,4-тетразол-1-ил)фенил]метил}-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;
и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

23. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

N-[(3-фтор-4-метоксициридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(4-метилпиразол-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
3-амино-N-[(3-фтор-4-метоксициридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-фтор-4-метоксициридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-3-(трифторметил)пиразол-4-карбоксамида;
3-(диметиламино)-N-[(3-фтор-4-метоксициридин-2-ил)метил]-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-циано-4-метоксициридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(5-хлор-4-метоксициридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(5-хлор-3-цианопиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(4-метокси-5-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-циано-5-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-циано-6-метоксициридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[6-(дифторметил)-3-фтор-4-метоксициридин-2-ил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N- {[5-(дифторметил)-3-фтор-4-метоксициридин-2-ил]метил}-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;
N-[(3-фтор-6-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-

ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

N-[(3-хлор-4-метилпиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)-1-({4-[(2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)пиразол-4-карбоксамида;

1-({4-[(5-фтор-2-оксопиридин-1-ил)метил]фенил}метил)-N-[(3-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)метил]-3-(метоксиметил)пиразол-4-карбоксамида;

и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль или сольват по любому из пп. 1-23 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-23 для применения в медицине.

26. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп. 1-23 в получении лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или состояния, в которое вовлечена активность калликреина плазмы.

27. Способ лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена активность калликреина плазмы, включающий введение нуждающемуся в лечении субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по любому из пп. 1-23.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-23 для применения в способе лечения заболевания или состояния, в которое вовлечена активность калликреина плазмы.

29. Применение по п. 26, способ по п. 27 или соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по п. 28, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность калликреина плазмы, выбрано из снижения остроты зрения, диабетической ретинопатии, диабетического отека желтого пятна, наследственного ангионевротического отека, диабета, панкреатита, геморрагического инсульта, нефропатии, кардиомиопатии, невропатии, воспалительного заболевания кишечника, артрита, воспаления, септического шока, гипотензии, рака, синдрома расстройства дыхания у взрослых, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, свертывания крови при операции в условиях искусственного кровообращения и кровотечения после оперативной хирургии.

30. Применение по п. 26, способ по п. 27 или соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по п. 28, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность калликреина плазмы, представляет собой проницаемость сосудов сетчатки, связанную с диабетической ретинопатией и диабетическим отеком желтого пятна.

31. Применение по п. 26, способ по п. 27 или соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по п. 28, где заболевание или состояние, опосредованное калликреином плазмы, представляет собой наследственный ангионевротический отек.

32. Применение по п. 26, способ по п. 27 или соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по п. 28, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность калликреина плазмы, представляет собой диабетический отек желтого пятна.

33. Применение по п. 26, способ по п. 27 или соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения по п. 28, где заболевание или состояние, в которое вовлечена активность калликреина плазмы, представляет собой окклюзию

вены сетчатки.

R U 2 0 2 0 1 4 0 8 9 1 A

R U 2 0 2 0 1 4 0 8 9 1 A